علم الأحياء

علم الأحياء

الصفات الوراثية

محمد شكري منصور

علم الأحياء

مقدمة

علم الأحياء أو **الحياة** (باللاتينية) Biologia :من اليونانية Bios :حياة وLogos هو علم دراسة الكائنات الحية من حيث بنيتها، وتغذيتها، وتكاثرها، وطبيعتها، وصفاتها، وأنواعها، والقوانين التي تحكم طرق عيشها وتطورها وتفاعلها مع وسطها الطبيعي(1).

وعلم الأحياء واسع جداً وينقسم لعدة فروع من أهمها علم الكائنات المجهرية وعلم الحيوان وعلم النبات وكذلك علم وظائف الأعضاء والكيمياء الحيوية وعلم البيئة، ومع ترقي هذا العلم، منذ القرن التاسع عشر، صار ذا صلات وثيقة بالعلوم الأخرى، النظرية منها والتطبيقية، مثل الطب والصيدلة ومجالات تقنية أخرى تلبي احتياجات الإنسان الضرورية والمستمرة. وهكذا صرنا اليوم لا نتحدث عن علم بل علوم الحياة بالإنجليزية Life Sciences .

يتعامل **علم الأحياء** مع دراسة كافة أشكال الحياة، حيث يهتم بخصائص الكائنات الحية وتصنيفها وسلوكها، كما يدرس كيفية ظهور هذه الأنواع إلى الوجود والعلاقات المتبادلة بين بعضها البعض وبينها وبين بيئتها، لذلك فإن علم الأحياء يحتضن داخله العديد من التخصصات والفروع العلمية المستقلة، لكنها جميعاً تجتمع في علاقتها بالكائنات الحية (ظاهرة الحياة) على مجال واسع من الأنواع والأحجام تبدأ بدراسة الفيروسات والجراثيم ثم النباتات

(1) – https://ar.wikipedia.org/wiki

والحيوانات، في حين تختص فروع أخرى بدراسة العمليات الحيوية داخل الخلية مثل الكيمياء الحيوية إلى فروع دراسة العلاقات بين الأحياء والبيئة في علم البيئة.

فعلى مستوى العضوية، تأخذ البيولوجيا على عاتقها دراسة ظواهر الولادة، والنمو، والشيخوخةaging ، والموت death وتحلل الكائنات الحية، ناهيك عن دراسة التشابه بين الأجيال offspring وآبائهم وراثة) (heredity، كما يدرس أيضاً أزهار النباتات وغيرها من الظواهر التي حيرت الإنسانية خلال التاريخ.

وكذلك توجد هنالك ظواهر أخرى مثل إفراز الحليب lactation ، metamorphosis، ووضع البيض، والتشافي healing ، والانتحاء Tropism، وضمن مجالات أوسع يدرس علماء الأحياء تهجين الحيوانات والنباتات، إضافة للتنوع الهائل في الحياة النباتية والحيوانية و(التنوع الحيوي biodiversity) والتغير في الكائنات الحية عبر الزمن والتطور ونظرية التطور وظاهرة انقراض بعض الأحياء، أو ظهور الأنواع الجديدة Speciation، وكذلك دراسة السلوك الاجتماعي بين الحيوانات...الخ.

يضم علم الأحياء علم النبات الذي يختص بدراسة النباتات في حين يختص علم الحيوان بدراسة الحيوانات أما الأنثروبولوجيا فيختص بدراسة الكائن البشري، وأما على المستوى الجزيئي، فتـُدرس الحياة ضمن علم الأحياء الجزيئي، والكيمياء الحيوية وعلم الوراثة الجزيئي، وعلى المستوى التالي ألا وهو الخلية فهو يـُدرس في علم الأحياء الخلوي. وعند الانتقال إلى مستوى عديدات الخلاياmulticellular ، يظهر لدينا علوم مثل الفيزيولوجيا

والتشريح وعلم النسج، أما علم أحياء النمو Developmental biology فهو يدرس الحياة في مستوى تطور ونمو الكائنات الحية المفردة أو ما يدعى ontogeny ، وأما عندما ننتقل إلى أكثر من عضوية واحدة، يبرز علم الوراثة الذي يدرس كيف تعمل قوانين الوراثة heredity بين الآباء والأنسال. ويدرس علم الإيثولوجياEthology سلوك المجموعات الحيوانية.

أما علم الوراثة التجمعي Population genetics فيأخذ بعين الاعتبار كامل تجمّع الفئات population ، أما النظاميات فتدرس مجالات متعددة الأنواع من الذراري lineage أنواع من أصل مشترك. المجموعات الحيوية المترابطة بعلاقات ومواطنها تدرس في إطار علم البيئة وعلم الأحياء التطوري evolutionary biology أحد أحدث العلوم البيولوجية حاليا هو علم الأحياء الفلكي astrobiology أو xenobiology الذي يدرس إمكانية وجود حياة خارج كوكب الأرض.

الفصل الأول

وراثة الصفات

وراثة الصفات

مقدمة

تسأل الإنسان منذ القدم عن سر التشابه والاختلاف بين الكائنات الحية، فالنمور تلد نموراً تشبهها، وحبوب القمح تنتج قمحاً، كما لوحظ أن الطفل الوليد يشبه أحد أبويه في بعض الصفات ويختلف عنه في صفات أخرى.

ويعد علم الوراثة من فروع علم الأحياء الذي يعني بدراسة كيفية انتقال الصفات من الآباء إلى الأبناء، وتفسير أوجه التشابه والاختلاف بين أفراد النوع الواحد.

وقد تطور علم الوراثة، وتفرع إلى علوم تتناول موضوعات ذات صلة بحياة الإنسان ومستقبله، من مثل تحسين الإنتاج النباتي والحيواني والهندسة الوراثية وما يترتب عليها من نتائج تعود على البشرية بالخير إذا أُحسن استخدامها حتى قيل أن الهندسة الوراثية تعد القنبلة البيولوجية التي تقابل القنبلة النووية، وان القرن المقبل هو قرن علم الأحياء الجزيئية والهندسة الوراثية.

مندل وعلم الوراثة

لاحظ الإنسان منذ القدم أن صفات معينة تنتقل إلى الأبناء من الآباء واستفاد من ذلك عملياً في الحصول على سلالات من الحيوانات وأصناف من النباتات تحمل صفات مرغوبة، فقد اشتهر العرب بإنتاج سلالات مختارة من الخيول تتميز بجودة نسلها دون معرفة لآليات انتقال الصفات من جيل إلى أخر أو القوانين التي تحكمها.

فلعلك تتساءل كيف تنتقل الصفات الوراثية من جيل إلى أخر ولماذا تظهر بعض صفات الآباء في الأبناء؟ وما دور الوراثة في تحديد جنس الكائن الحي؟ هذه الأسئلة وغيرها، وبعد الانتهاء من قراءة الكتاب ستكون بإذن الله قادراً على فهم الصفات الوراثية عند الإنسان.

يعد جريجور مندل واضع حجر الأساس لعلم الوراثة، وأول من توصل إلى نتائج ذات أهمية في هذا العلم، وقد عمل مندل وخلال فترة عمله مدرساً للفيزياء والأحياء وعلم التاريخ الطبيعي، وكان مندل يزرع نبات البازيلاء في حديقة الدير الذي يعيش فيه، بهدف البحث عن الكيفية التي يتم بها انتقال الصفات الوراثية من الآباء إلى الأبناء.

ففي عام 1866 استطاع مندل تفسير نتائجه التي جمعها في السنوات السابقة ولكنها أهملت حتى بداية 1900 حين اكتشف العلماء أهمية تلك التجاري بعد وفاته.

وقد عمل مندل في وقت لم تكن الكروموسومات أو انقسام الخلايا قد عرفت بعد، ومع ذلك فقط أعطى تفسيرات تتطابق مع ما يتوافر حالياً من معلومات عن آلية التوارث.

أسباب اختيار مندل لنبات البازلاء:

كان اختيار مندل لنبات البازلاء موفقاً لعدة أسباب منها :

1) حدوث التلقيح الذاتي في زهرة البازلاء.

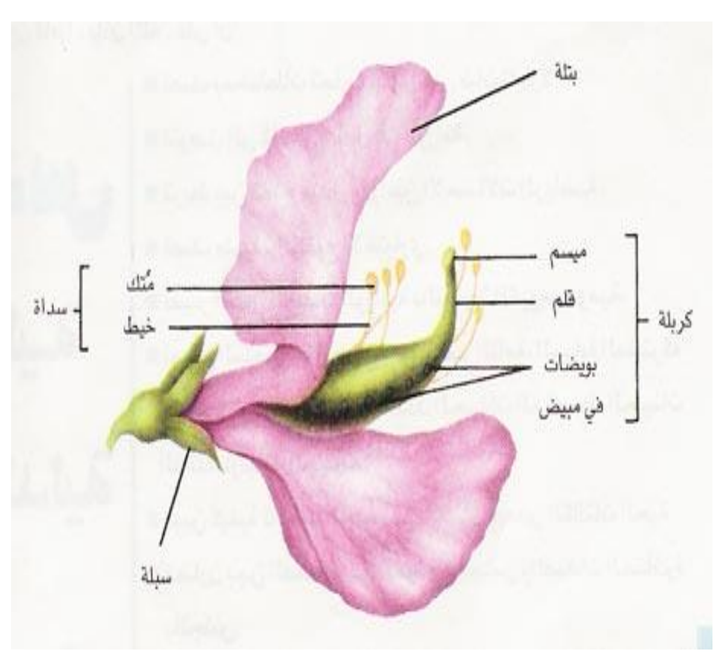
أمعن النظر في زهرة البازلاء المقابلة لمعرفة: لماذا تعد زهرة البـــازلاء خنثي؟

2) وجود عدة أصناف من البازلاء تحمل أزواجاً من الصفات المتضـــادة (المتقابلة) التي يسهل تمييزها.

3) سهولة زراعة نبات البازلاء وسرعة نموه.

4) قصر دور حياة نبات البازلاء، فلا يحتاج أكثر من ثلاثة أشهر لإتمام دورة حياته.

5) للتعرف على كيفية تكون الأمشاج (الجاميتات *Gametes*) وانـــدماج كل اثنين منها لتكونا كتلة واحدة تنمو مكونة كائناً جديداً، ســـندرس كيفية حدوث التكاثر التزاوجي .



شكل تركيب زهرة نبات البازلاء

إن كل صفة فيها تتضمن (صتين) متضادتين يسهل تمييزها، فمثلاً يكون طول الساق قصيراً أو طويلاً، وهكذا لجميع الصفات.

درس مندل توارث كل زوج من أزواج الصفات الوراثية المتضادة على حدة متبعاً خطوات علمية محددة، **ولتوضيح ذلك تتبع هــذه الخطــوات فـــي دراسة صفة الطول في الشكل التالي:**

1) زرع نبات البازلاء طويلة الساق والنباتات قصيرة الساق لأجيال عــدة للتأكد من نقاء هذه الصفات أي أن النباتات طويلة الساق تنتج نباتــات طويلة الساق جيلاً بعد جيل وكذا الحال مع النباتات قصيرة الساق وقد

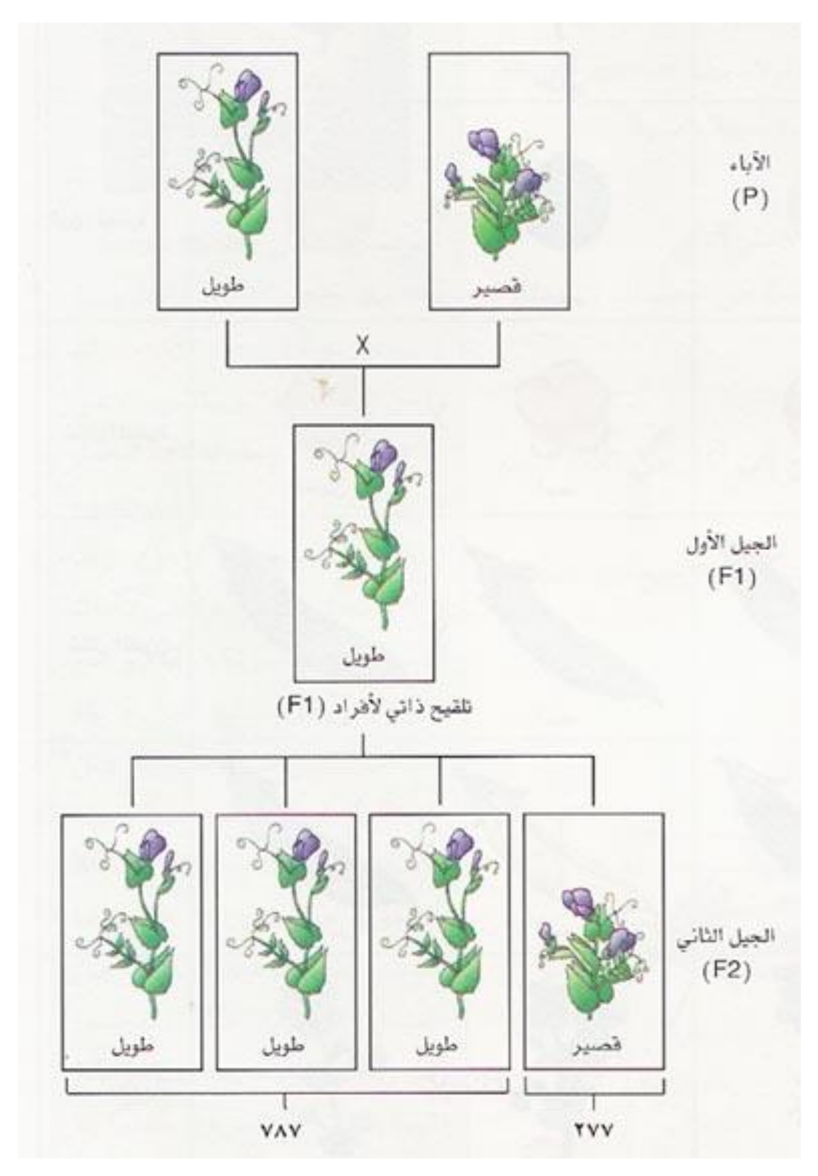
أمكن ذلك بعملية التلقيح الــذاتي self-pollination لهــذه النباتـــات ولأجيال عدة.

سؤال: كيف ضمن مندل حدوث التلقيح الذاتي في تجاربه وعدم حـــدوث التلقيح الخلطي؟

2) بعد التأكد من نقاوة صفتي الطول والقصر في النباتات زرع بـــذور هذه النباتات وعندما أعطت نباتات تحمل أزهاراً قام مندل بـــإجراء تلقيح خلطي cross-pollinationبين النباتات طويلة الساق والنباتات قصيرة الساق وذلك بنقل حبوب اللقاح من متوك نباتات طويلة الساق إلى مياسم النباتات قصيرة الساق كما قام بعكس العملية في تجـــارب أخرى وقد ضمن مندل حدوث التلقيح الخلطي بقطع أسدية النباتـــات المنقولة إليها حبوب اللقاح قبل نضجها. ما نوع التلقـــيح الـــذي لـــم يحدث في هذه الحالة.

3) زرع البذور الناتجة عن التلقيح الخلطي فوجد أن النباتـــات الناتجـــة جميعها كانت طويلة الساق وهي أفراد الجيل الأول first filial (F1) .generation

4) ترك مندل نباتات الجيل الأول تتلقح ذاتياً ثم زرع البـــذور الناتجـــة فحصل على نباتات طويلة الساق وأخرى قصـــيرة الســـاق بأعـــداد مختلفة، لاحظ أن النسبة العددية بين هذه النباتات هـــي تقريبـــاً 1:3 (طويلة : قصيرة) وتمثل هذه النباتات أفـــراد الجيـــل الثـــاني (F2) . Second filial generation



تجربة مندل على صفة وراثة الطول في نبات البازلاء

تجارب مندل

اتبع مندل المنهج العلمي في البحث والتجريب، وهذا إحدى خطوات تجارب مندل:

1) زرع مندل عدداً من بذور البازيلاء أزهارها أرجوانية، وأخرى بيضاء، وترك أزهار كل منها تلقيحاً ذاتياً للحصول على سلالة نقية للصفة.

ثم قام بإجراء عملية التلقيح الخلطي، حيث نقل حبوب لقاح من متك نبات أرجواني الأزهار إلى مياسم نبات أبيض الأزهار، ثم عكس العملية، وسمي هذين النباتين الآباء (Parent Generation)، وقد ضمن عملية التلقيح الخلطي بقطع أسدية النبات المنقول إليه حبوب اللقاح.

2) زرع البذور الناتجة من النباتات السابقة، فنمت، ووجد أن النباتات جميعها وهي أفراد الجيل الأول كانت أرجوانبة الأزهار مما يعني أن الأرجواني صفة سائدة.

3) لمعرفة ما حصل لصفة اللون الأبيض، زرع بذور نباتات الجيل الأول، وسمح لها بالتلقيح الذاتي، فحصل على 4/3 الجيل الناتج بأزهار أرجوانية، والـ4/1 الباقي أزهار بيضاء، بنسبة عددية تقارب 3 أرجوانية: 1 بيضاء وتسمى النباتات الناتجة بأفراد الجيل الثاني.

نتائج تجارب مندل وتفسيرها

1 ــ مبدأ السيادة التامة Principle of dominance

كرر مندل تجاربه على الصفات السبع، وكان يحصل على النتائج نفسها، لاحظ إن إحدى الصفتين تختفي فـــي الجيـــل الأول، ثـــم تظهـــر الصـــفتان المتضادتان معاً في الجيل الثاني بنسبة عددية 1:3 تقريباً.

وقد سمّى مندل الصفة التي تظهر في جميع أفراد الجيـــل الأول صـــفة سائدة dominant trait وسمّى الصفة المضادة التي تختفي في أفراد الجيـــل الأول صفة متنحية recessive trait ويسمى ظهور صفة وراثية (سائدة) في أفراد الجيل الأول عند تزاوج فردين يحمل كلاهما صفة وراثية نقية مضـــادة للصفة التي يحملها الفرد الآخر(مبدأ السيادة التامة). فـــي أي جيـــل تظهـــر الصفة المتنحية مرة أخرى؟

2 ــ قانون الانعزال Law of Segregation (قانون مندل الأول)

حاول مندل تفسير ظهور الصفة السائدة واختفاء الصفة المتنحية فوضع مجموعة من الفروض على النحو التالي:

1. تنتقل الصفات الوراثية من الآباء إلى الأبناء عن طريق عوامل وراثية وهي ما تعرف حاليا بالجينات.
2. يتحكم بكل صفة وراثية في الكائن الحي عاملان وراثيان (أحدهما من الأب والآخر من الأم) ويكون هذان العـــاملان متشـــابهين إذا كانـــت الصفة نقية وغير متشابهين (متخالفين) إذا كانت الصفة غيـــر نقيـــة ويسمى الكائن الحي الذي يحمل صفة غير نقية بالهجين Hybrid.

ينفصل العاملان الوراثيان لكل صفة عند تكوين الأمشاج بحيث يحمل المشيج عاملاً واحداً لكل صفة وراثية وقد لخص مندل فروضه السابقة في قانون عرف بقانون مندل الأول واسماه قانون الانعزال: (تمثل الصفة الوراثية في الكائن الحي بعاملين وراثيين ينعزلان عن بعضهما عند تكوين الأمشاج بحيث يحمل المشيج عاملاً وراثياً واحداً لكل صفة).

تفسير قانون مندل الأول:

لتوضيح قانون مندل الأول وتطبيقه، تتبع خطوات توارث صفة الطول في نبات البازلاء كما في الشكل ثم أجب عن الأسئلة الآتية:

1) ماذا تسمى الصفات الظاهرة في الأفراد ؟

2) ماذا تسمى العوامل الوراثية التي تحملها الأفراد؟

3) لعلك توصلت إلى أن الصفات الظاهرة أو الشكلية في الكائن الحي تسمى التركيب الظاهري Phenotype في حين أن العوامل الوراثية (الجينات) لصفة أو أكثر التي يحملها الفرد تسمى التركيب الجيني Genotype ويعبر عنه برموز. وقد اتفق على استخدام الحرف الأول من الكلمة الأجنبية التي تدل على الصفة كرمز للتعبير عنها بحيث يستخدم حرف كبير للتعبير عن العامل الوراثي المسؤول عن الصفة السائدة والحرف الصغير له للتعبير عن العامل الوراثي المسؤول عن الصفة المتنحية المقابلة.

4) ما التركيب الجيني لكل من الأبوين وأفراد الجيل الأول؟

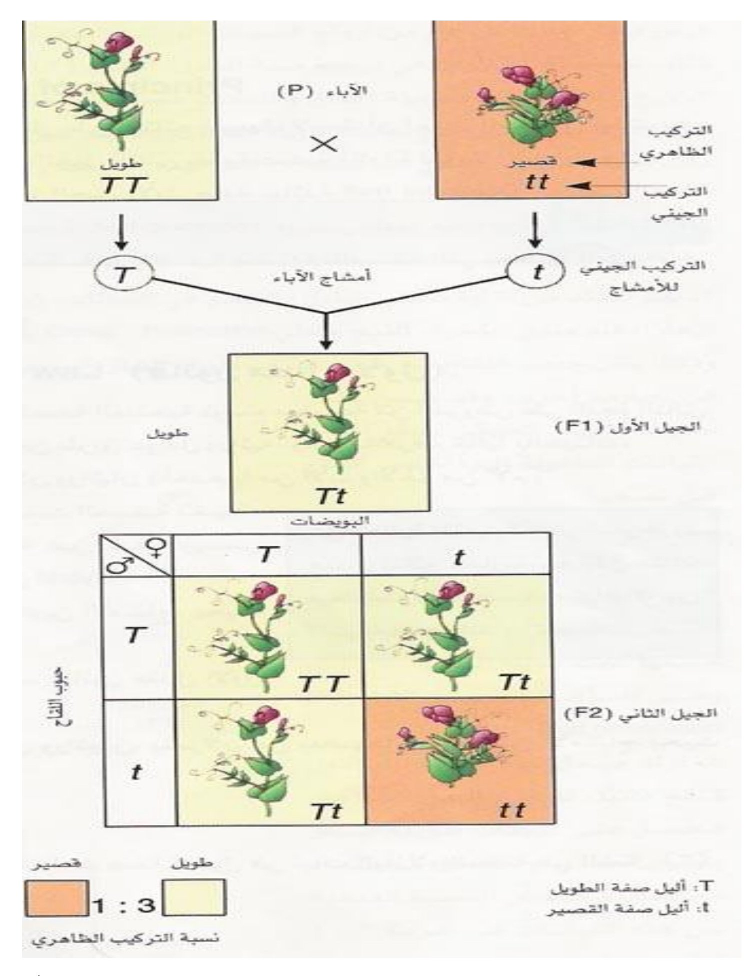
5) كم عاملاً للصفة الواحدة يحمل المشيج؟

6) كم نوعاً من الأمشاج نتجت من الأب، الأم، الجيل الأول؟

7) لعلك تلاحظ أن الصفة تمثل بعامل واحد في المشيج، ويسمى كل عامل من عاملي الصفة الواحدة الأليل Allele فالرموز T, t تشير إلى أليلات صفة الطول على سبيل المثال.

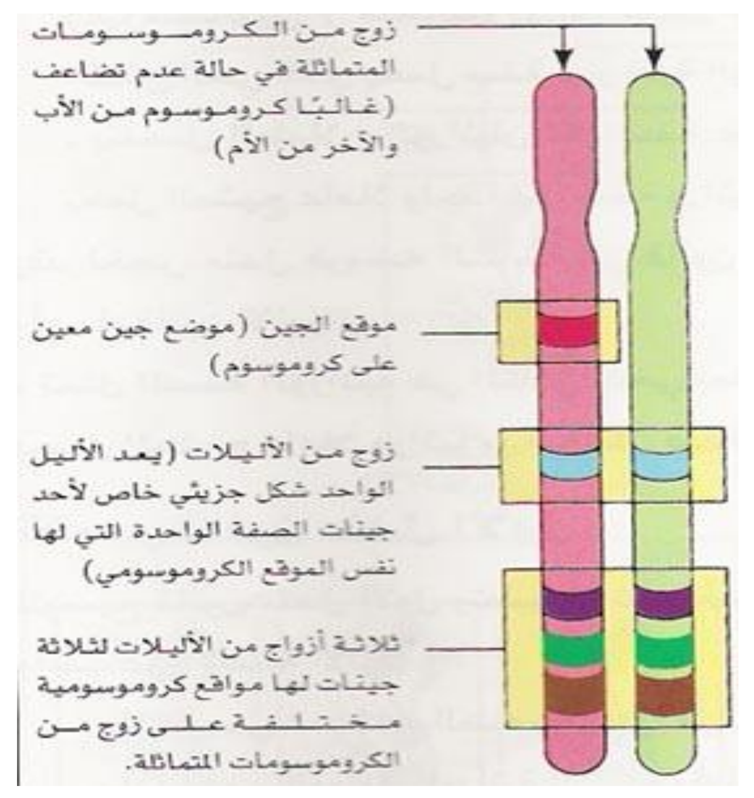
8) متى يكون أليلا الصفة متماثلين؟ ومتى يكونان مختلفين؟

9) ما نسبة أفراد الجيل الثاني؟

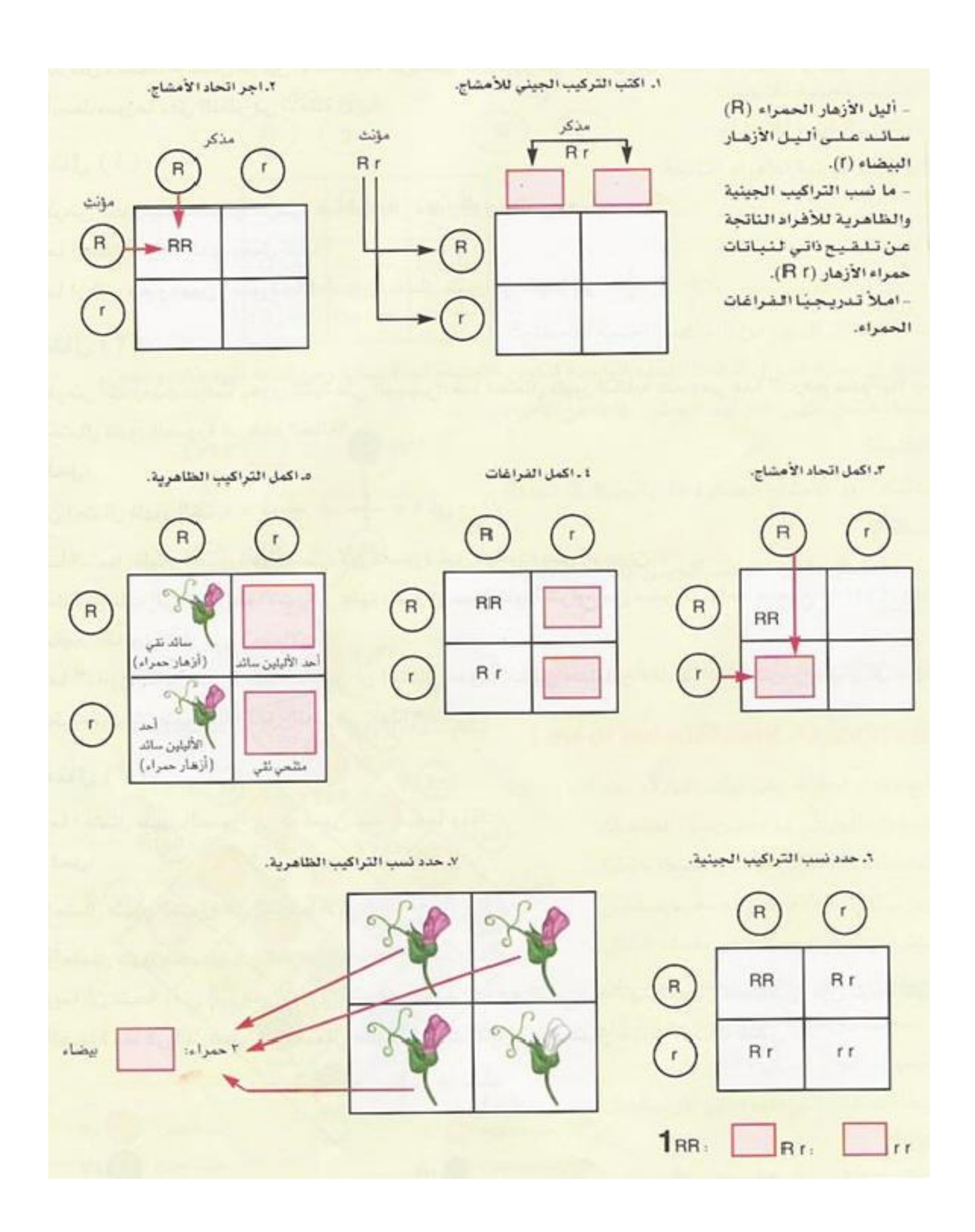


نتائج تجارب مندل على صفة طول الساق في نبات البازلاء (البسلة)

10) لعلك تتساءل ما الفرق بين الجيل والأليل؟ للإجابة عن هذا التســاؤل أمعن النظر في الشكل التالي:



الفرق بين الجين والأليل



- أليل الأزهار الحمراء (R) سائد على أليل الأزهار البيضاء (r).
- ما نسب التراكيب الجينية والظاهرية للأفراد الناتجة عن تلقيح ذاتي لنباتات حمراء الأزهار (R r).
- املأ تدريجيًا الفراغات الحمراء.
١. اكتب التركيب الجيني للأمشاج.
مذكر
R r
مؤنث
R r
R
r
٢. اجر اتحاد الأمشاج.
مذكر
مؤنث
R
r
RR
٣. اكمل اتحاد الأمشاج.
RR
٤. اكمل الفراغات
RR
R r
٥. اكمل التراكيب الظاهرية.
سائد نقي
(أزهار حمراء)
أحد الأليلين سائد
أحد الأليلين سائد
(أزهار حمراء)
متنحي نقي
٦. حدد نسب التراكيب الجينية.
RR
R r
R r
r r
1RR :
R r :
r r
٧. حدد نسب التراكيب الظاهرية.
٣ حمراء :
بيضاء

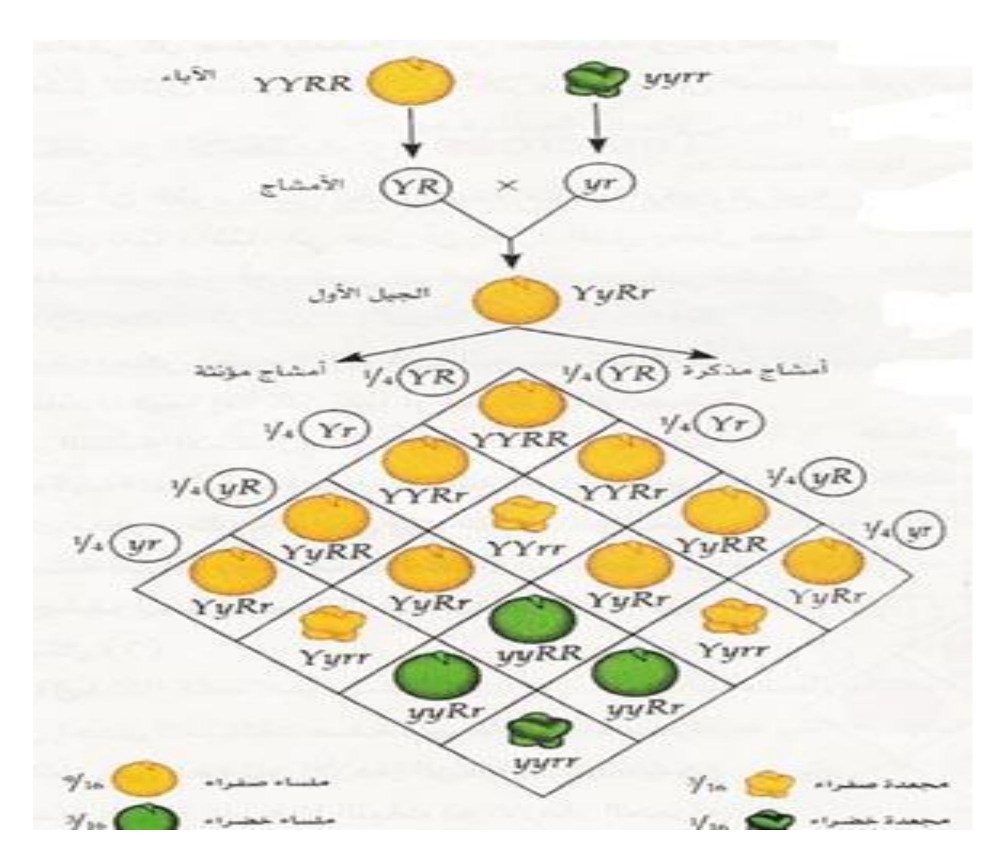
قانون التوزيع الحر (قانون مندل الثاني) Law of Independent Assortment:

تابع مندل تجاربه على نبات البازلاء بدراسة السلوك الوراثي لزوجين من الصفات المتضادة Dihybrid فأجرى تلقيحاً خلطياً بين نباتي البازلاء يحمل أحدهما صفتين سائدتين نقيتين هما بذور ملساء الشكل وصفراء اللون والآخر يحمل صفتين متنحيتين هما بذور مجعدة الشكل وخضراء اللون.

1. ما الصفات التي ظهرت في أفراد الجيل الأول؟
2. هل هي صفات سائدة أم متنحية؟

وبعد تلقيح أفراد الجيل الأول ذاتياً نتجت أفراد الجيل الثاني بالنسب المذكورة بالجدول التالي:

كم نوعاً من الأمشاج ينتج عن أفراد الجيل الأول ؟ وما احتمال تكوّن كل نوع منها ؟ما نسبة البذور الخضراء إلى الصفراء ؟ وما نسبة البذور الملساء إلى المجعدة ؟



نتائج تجربة مندل في توارث زوجين من الصفات المتضادة

9	3	3	1
صفراء	صفراء	خضراء	خضراء
ملساء	مجعدة	ملساء	مجعدة

لاحظ أن النسبة هي نفسها التي حصل عليها مندل في تجاربه السابقة على زوج واحد من الصفات أي نسبة 3:1 وهذا يعني أن توارث لون البـــذور لا

يرتبط بتوارث شكلها، أي أن كل صفتين متضادتين (صفراء وخضراء)، يتم توارثهما بشكل مستقل عن الصفتين الآخرين (ملساء ومجعدة).

وقد استنتج مندل من هذه النتائج قانون التوزيع الحر الذي ينص على ما يأتي: أن عاملي كل صفة ينفصلان عن بعضهما، ويتوزعان في الأمشاج بصورة مستقلة عن عاملي الصفة الأخرى. وينطبق قانون مندل الثاني على أكثر من زوج من الصفات المندلية.

التلقيح الاختباري Testcross:

عرفت أن الفرد الذي يحمل صفة متنحية يكون تركيبه الجيني نقياً دائماً، في حين أن الفرد الذي يحمل صفة سائدة يمكن أن يكون تركيبه الجيني نقياً Homozygousأو هجيناً (خليطاً) Heterozygous.

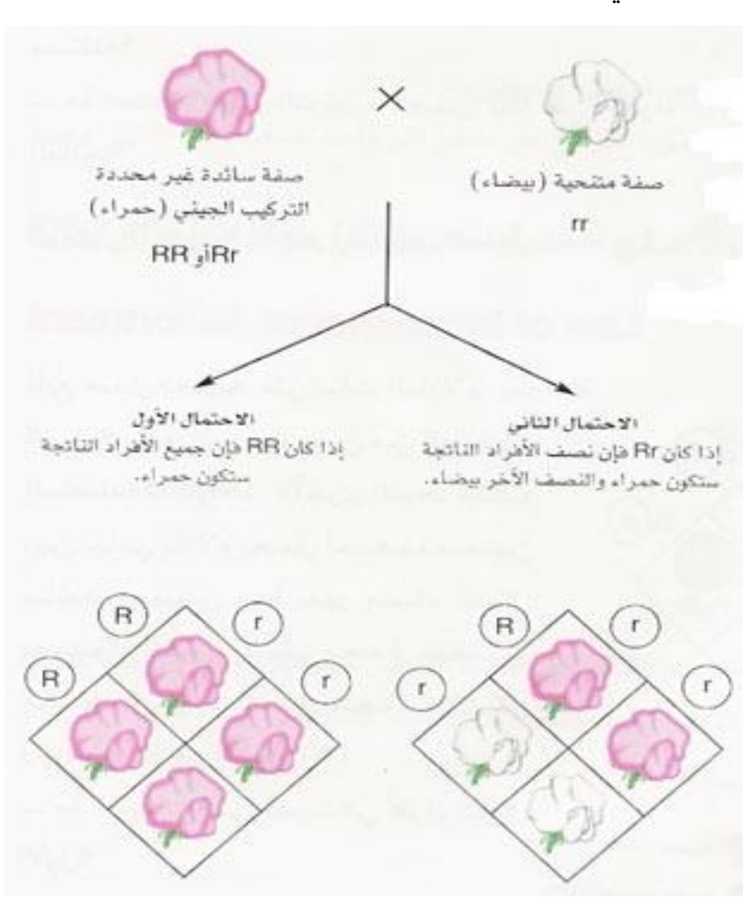
فكيف يمكن تحديد التركيب الجيني لفرد يحمل الصفة السائدة، فيما إذا كان نقياً أو هجيناً لهذه الصفة؟ يُعد التلقيح الاختباري من أفضل الطرق لتحديد التركيب الجيني للفرد ذي الصفة السائدة ويتم ذلك بإجراء تلقيح خلطي بين الفرد الذي يحمل الصفة السائدة غير محددة التركيب الجيني مع فرد أخر يحمل الصفة المتنحية المضادة لها.

مثال:

في إحدى النباتات صفة لون الأزهار الحمراء سائدة على صفة لون الأزهار البيضاء. فكيف يمكن تحديد ما إذا كان هذا النبات ذو الأزهار الحمراء متماثل (نقياً) أم هجيناً لهذه الصفة؟ انظر الشكل المقابل:

الحل:

نجري تلقيحاً اختبارياً بين هذا النبات ونبات يحمل أزهاراً بيضاء، فإذا رمزنا لأليل لون الأزهار الحمراء (R) ولأليل لون الأزهار البيضاء((rفإن نتـــائج التلقيح تكون كما يلي:



التلقيح الاختياري

الآباء	زهرة بيضاء	زهرة حمراء
التركيب الجيني	rr	R?

نتائج الآباء

الاحتمال الأول

	R	R
R	Rr	Rr
R	Rr	Rr

الأفراد الناتجة جميعها حمراء الأزهار

الاحتمال الثاني

	r	R
R	Rr	Rr
r	rr	Rr

الأفراد الناتجة 50% حمـــراء الأزهار،50% بيضاء الأزهار

لاحظ من المثال أن الاحتمال الأول يشير إلى أن التركيب الجيني للصفة السائدة هو RR. أما الاحتمال الثاني فيشير إلى أن التركيـــب الجينـــي لهـــذه الصفة هو Rr. ويمكن من معرفة صفات الآباء الناتجة تحديد التركيب الجيني للصفة السائدة غير معروفة التركيب الجيني.

النظرية الكروموسومية في الوراثة

The Chromosomal Theory

عرفت أن خلايا أفراد النوع الواحد من الكائنات الحية تحتوي على عدد ثابت من الكروموسومات (2n) Diploidبشكل أزواج في الخلايـــا الجســـدية للكائنات الراقية أي أن الكروموسومات تكون على شكل أزواج وكل زوج من الكوموسومات الجسدية يتكون من كروموسومين متماثلين أحدهما من الـــذكر والآخر من الأنثى أما الخلايا التناسلية (الأمشاج) فتكون أحاديـــة المجموعـــة الكروموسومية (n) Haploid أي أن تكون الكروموسومات بحالة فردية.

وبعد دراسة الانقسام المتساوي عام 1875م والانقسام المنصـــف عـــام 1890م بدأ العلماء بملاحظة التشابه بين ســـلوك الكروموســـومات وســـلوك العوامل الوراثية المندلية التي عُرفت فيما بعد بالجينات **وقد توصـــل العـــالم الألماني بوفري Bovri والعالم الأمريكي ساتون Sutton عام 1902م كل على حدة إلى أسس النظرية الكروموسومية اعتماداً على الأدلة التالية:**

1) توجد الكروموسومات والعوامل الوراثية (الأليلات) على شكل أزواج في الخلايا ثنائية المجموعة الكروموسومية (2n).

2) تنفصل أزواج الكروموسومات المتماثلة، وتنعـــزل ألـــيلات الصـــفة الواحدة في الأمشاج نتيجة الانقسام المنصف، بحيث يحتوي المشـــيج على نصف العدد الأصلي منها.

3) يسلك كل زوج من الكروموسومات سلوكاً مستقلا عـن غيـره عنـد تكوين الأمشاج فيتوزع كل زوج من(قانون التوزيع الحر).

4) تستعاد الحالة الزوجية لكل مـن الكروموسـومات و نتيجـة عمليـة الإخصاب.

5) وقد وضع ساتون وبوفري أسس النظرية الكروموسومية، وسـاعدت تجارب العالم الأمريكي مورجان على ذبابة الفاكهة في تأكيـد هـذه النظرية وتطويرها.

وطبقا لهذه النظرية: فإن الجينـات تقـع علـى الكروموسـومات وان الكروموسوم الواحد قد يحمل مئات منها وبالتالي فإن قوانين الوراثـة تفسـر بسلوك الكروموسومات نفسها.

تفسير قوانين مندل بنظرية الكروموسومات:

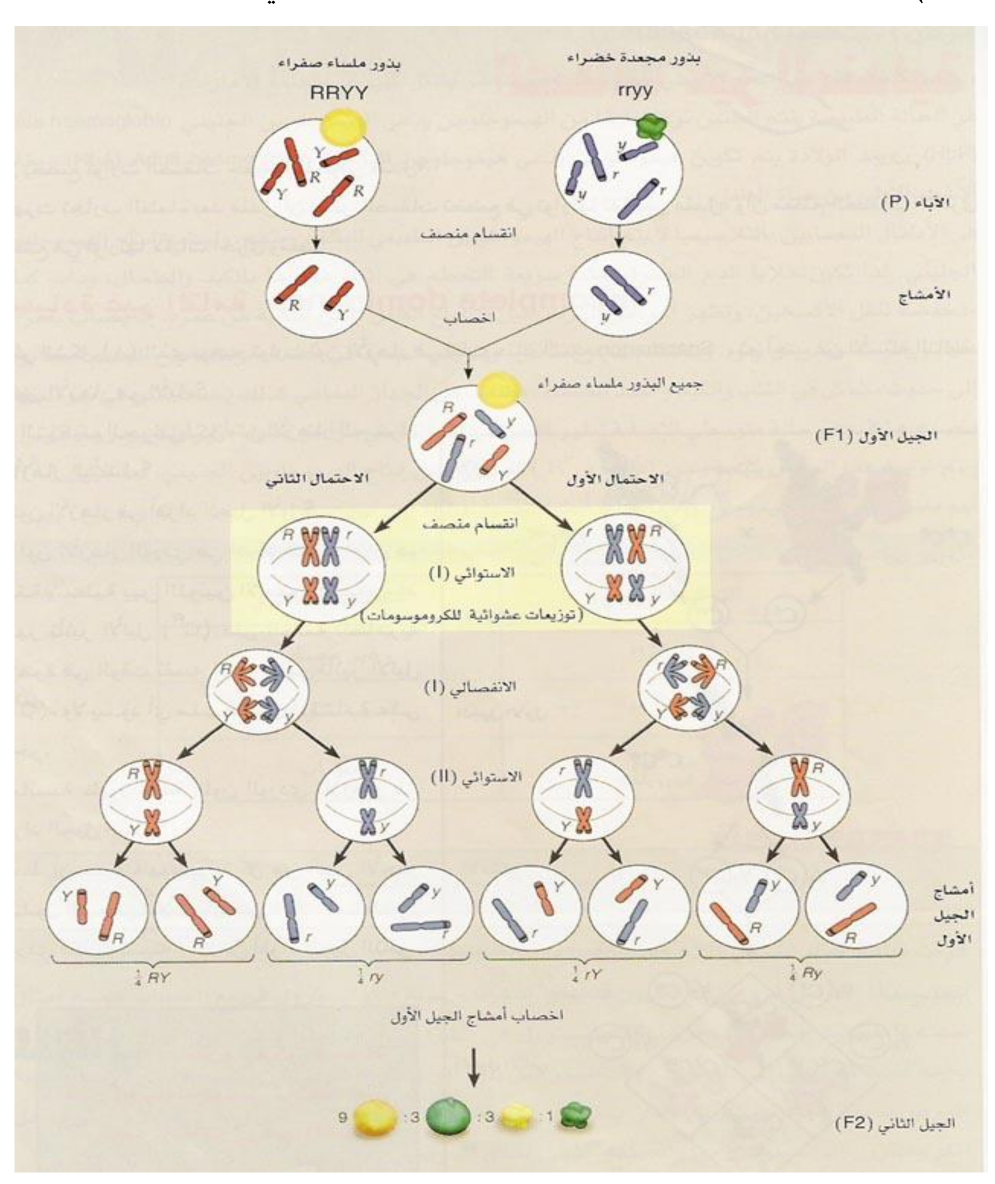
ولتفسير قوانين مندل على أسس سلوك الكروموسـومات التـي تحمـل الجينات. تتبع الخطوات المبينة في الشكل المقابل الـذي يوضـح الأسـاس الكروموسومي لقوانين مندل) توارث زوجين من الصفات التي درسها منـدل في تجاربه، وهما لون البذور وشكلها وهذه مجموعة من الأسئلة الآتية:

1) كم زوجاً من الكروموسومات يظهر في خلايا الأبوين ؟ وكم زوجاً من الصفات؟

2) هل تقع أليلات الصفة الواحـدة علـى كروموسـومين مختلفـين أم متماثلين؟

3) هل أليلات الصفات المختلفــة علــى الكروموســوم نفســه أم علــى كروموسومين مختلفين؟

4) لماذا تسلك أليلات الصفات المختلفة سلوكاً حراً في توزيعها؟



الأساس الكروموسومي لقوانين مندل

وقد توصل إلى أنه في أثناء الانقسام المنصف، تسلك ألـــيلات الصـــفات المختلفة سلوكاً مشابهاً لسلوك الكروموسومات، إذ تنفصـــل وتتـــوزع علـــى الأمشاج توزيعاً حراً ومستقلاً عن بعضها، وهذا يفسر قـــوانين منـــدل فـــي الوراثة.

وكذلك لا يمكن استخدام التلقيح الاختباري في حالة انعدام السيادة، وذلـــك لأنه فى حالة انعدام السيادة لا يسود احد الجينين على الآخر بل كـــل منهمـــا يظهر اثره عند اجتماعهما معا فى التركيب الوراثي وعلى ذلك يكون للصـــفة 3 طرز مظهرية يقابلها 3 جينية فلكل طرز مظهري الطرز الجينى الخـــاص به (يمكن تحديد الطرز الجينى من خلال الطرز المظهرى)، وحيـــث يعتبـــر الطرز المظهري لا ينبئ دائماً على الطرز الجيني لأن الطرز يرى بـــالعين بينما الطرز الجيني لا ترى بالعين.

تداخل الفعل الجيني

Gene Interaction

تعرفنا من خلال دراستنا للوراثة المندلية على السلوك الـوراثي لـزوج واحد أو زوجين من الجينات فالجين له أستقلاليته في الإنعزال خلال الإنقسام الإختزالي وله القابلية في التعبير عن نفسه من خلال النمط الظاهري الخاص بأشكاله المتعددة (الأليلات) فقد تكون له صفة السيادة (A او B) أو المتنحـي (a او b) ومن دراستنا للسلوك الوراثي لزوجين من الجينات لاحظنا إستقلالية كل جين في إنعزاله عن الجين الآخر وفي إعطاء النمط الظـاهري الخـاص لكل منهما , ونتيجة لتضريب الهجينين (Aa Bb X Aa Bb) نحصل علـى النسبة الخاصة للأنماط الظاهرية الخاصة بهذا التزاوج والمتمثلة بـ 9 : 3 : 3 : 1 , وفيما يلي سنتعرف على التداخلات التي يمكن حـدوثها بـين فعـل زوجين من الجينات , وقبل أن نأتي على ذكـر الأمثلـة المختلفـة وأنـواع التداخلات الجينية بين زوجين من الجينات يستحسن أن نوضح بإختصار كيفية حصول مثل هذه الظاهرة .

يتولد النمط الظاهري نتيجة تعبير النواتج الجينية عن نفسها فـي محـيط معين (Environment) ويشمل المحيط هنا كل العوامل الخارجيـة (خـارج الخلية) مثل الحرارة ونوعية الضوء والعوامل الداخلية (داخل الخليـة) مثـل الهرمونات والإنزيمات . إن التفاعلات البايوكيميائية التي تحصل في الخليـة تشكل ما يسمى بالإيض الوسطى (Intermediary Metabolism) . وتحدث

هذه التفاعلات على أساس التغيير التدريجي (Stepwise Conversion) من مادة الى مادة أخرى . وإن كل خطوة من هذه الخطوات تحتاج الـــى إنـــزيم معين , وإن مجموع الخطوات التي تحـــول المـــادة الأوليـــة (Precursor Substance) الى ناتج صحيح (End Product) تشكل مسار البناء الحيوي (Biosynthetic Pathway) وإن مثل هذا المسار يحتاج الى نواتج الجينيـــة الإنزيمية والتي تعود لجينات متعددة حيث إن كل ناتج أرضي (Metabolite) (مثل A وB و O) يتكون بواسطة العامل المساعد للإنزيمات (E_x) والداخلـــة في المسار والتي تعين بواسطة عدد من الجينات البرية المختلفة (G_x) .

ويحدث التداخل الجيني عندما يقرر جينان أو أكثر الأنزيمات الداخلة في مسار البناء الحيوي فإذا كانت المادة C تعتبر مـــادة أساســـية لإنتـــاج نمـــط ظاهري طبيعي (Normal) والأليلات الطافرة المتنحية g_1 وg_2 و g_3 تنـــتج إنزيمات (معيبة) (Defective) فإن النمط الوراثي المتنحي المتماثل الزيجـــة (Recessive Homozygous Genotype) لأي موقع من المواقع الجينية الثلاثة أعلاه سوف يؤدي إلى إنتاج النمط الظاهري الطافر ، فإذا كان الجـــين الطافر هو g_3 ، فإن الناتج الجيني e_3 سوف يكون معيباً ولايؤدي إلى تحول المادة B إلى المادة C . لذلك فإن المادة B سوف تتجمع تجمعاً تراكمياً ، وإذا كان الجين الطافر هو g_2 فإن المادة المتراكمة هي A ، ونتيجة لذلك يقال ان الطفرات تؤدي إلى إعاقة أيضية (Metabolic block) ، فـــإذا مـــا أعطـــى الكائن الحامل للطفرة g_2 أي إن المادتين b أو c فإنه يعطي نمطـــاً ظاهريـــاً طبيعياً ، أما الكائن الحامل للطفرة g_3 فإنه يحتاج المادة c فقط لكـــي يعطـــي نمطاً ظاهرياً طبيعياً ، ومن هذا نستطيع القول إن الجين البري (g_3) يعتمـــد

على الجين (g_2) لكي يعطي النمط الظاهري الطبيعي ، وفـــي حالـــة الـــنمط الوراثي متماثل الزيجة للأليل المتنحي g_2 فإن طريق البناء الحيـــوي ســـوف ينتهي بإنتاج المادة a فقط ، لذلك فليس للجين g_3 ولا الأليل g_3 أي تأثير على النمط الظاهري أعلاه فإن النمط الوراثي g_2g_2 سوف يخفـــي تعبيـــر الـــنمط الظاهري للأليل في الموقع g_3 ، ويسمى العامل أو الجين المثبط أو المخفـــي لعمل جين آخر في موقع آخر بالجين المتفـــوق (Gene epistatic) ، أمـــا الجين أو الموقع المثبط (بفتح الباء) فيسمى المتفوق عليـــه (Hypostatic) ، ومن الجدير ذكره هنا إن ظاهرة السيادة التي أشرنا إليها سابقاً تحصل بـــين أليلين لموقع جيني معين وهي عبارة عن كبح جيني أليلي ضـــمني (Intra-allelic gene suppression أو إخفاء تأثير أليل عندما يعبر الأليل الآخـــر عن نمطه الظاهري في نفس الموقع الجيني أما ظاهرة التفـــوق (Epistasis) فهي عبارة عن كبح جيني بينـــي (Intra-allelic gene suppression) أو بمعنى آخر إخفاء تأثير تعبير جين عندما يعبر جين آخر في موقع آخر عـــن نفسه ، إن النسبة الكلاسيكية للأنماط الظاهرية (9 : 3 : 3 : 1) الحاصلة في النسل الناتج لتزاوج ثنائي الهجـــين (Aa Bb X Aa Bb) لا تظهـــر بهـــذه الصورة وتصبح محورة عند حصول ظاهرة التداخل بين فعل الجينـــين (A و B) .

التداخل الجيني في البرسيم الأبيض :

يلاحظ التداخل الجيني في البرسيم الأبيض بصورة جلية ، فبعض سلالات هذا النبات تكون ذات محتوى عالي للسيانيد وأخرى تحتوي على كميات قليلة من هذه المادة ، إن النسل الناتج من تضريب ســـلالتين ذات محتـــوى قليـــل

للسيانيد يكون ذا محتوى عالي للسيانيد في الأوراق ، والنسل الناتج مـــن F_1 فيعطي النسبة التالية :

9 عالية السيانيد : 7 قليلة السيانيد وينتج السيانيد مـــن المـــادة الأوليـــة الجلوكوسايد مولد السيانيد (Cyanogenic glucoside) وذلك بواسطة تفاعل إنزيمي وتمتلك إحدى سلالات البرسيم الأبيض هذا الإنزيم ولكـــن لاتحتـــوي على المادة الأولية ، وأما السلالة الأخرى فتنتج المادة الأولية ولكن لا تستطيع أن تحوله إلى سيانيد . ويبين المخطط التالي طريق البناء الحيوي للسيانيد :

المادة الأولية ← E_1 (G_1 ↓) ← ‖ (g_2) ← جلوكوسايد ← E_2 (G_2 ↓) ← ‖ (g_2) ← سيانيد

يؤدي الى إنتاج الإنزيم , أما g^x فيؤدي الـــى إعاقـــة أيضـــية بعـــد إجـــراء الإختبارات اللازمة لفحص محتوى السيانيد في مســـتخلص الأوراق للجيـــل الثاني F_2 قبل وبعد إضافة الـــ (Glucoside) أو الإنزيم E_2 .

أمثلة أخرى عن نسب الأنماط الظاهرية الناتجة عن طريق التداخلات بين أفعال زوجين من الجينات :

في حالة حدوث التداخلات بين أفعال موقعين جينين فإن عـــدد الأنمـــاط الظاهرية التي سوف تنتج في النسل الآتي من تضريب ثنائي الهجين تكـــون أقل من أربعة وفيما يلي نورد عدداً من هذه النسب :

التفوق السائد (12 : 3 : 1) Dominant Epistasis

تحدث هذه الظاهرة عندما يعطي الأليل السائد لجين معـــين (A) نمطـــه الظاهري الخاص مخفياً بذلك النمط الظاهري للجين الآخـــر (B) وبحالاتـــه الأليلية المختلفة ، لذلك نقول إن الجين (A) يملك تفوقاً على الجـــين (B) ولا تستطيع الأليلات التحت تفوقية (Hypostatic) من التعبير عـــن نفســـها إلا عندما يكون الموقع المتفوق (A) محتلاً من قبل الأليـــل المتنحـــي المتماثـــل الزيجة (aa) ، وهكذا فإن النمطين الوراثيين –A–B و A–bb تنـــتج نفـــس الأنماط الظاهرية ، بينما الأنماط الوراثية –aa B و aabb تنـــتج نمطـــين ظاهريين مختلفين نتيجة لذلك فإن النسبة الكلاسيكية 9 : 3 : 3 : 1 تتحـــور وتصبح 12 : 3 : 1 .

مثال : لون الأثمار في القرع الصيفي (Summer Squash)

يتميز اللون الأبيض لفاكهة القرع الصيفي بكونه سائداً على الملون فـــإذا رمزنا للجين الشفرة للون الأبيض بالحرف A والحـــرف B للجـــين الشـــفرة الملونة . فإذا ما تم تضريب الصنف الأبيض AA bb مع الصنف الأصـــفر aa BB فإن النمط الظاهري للفاكهة الهجينة الناتجة (Aa Bb) يكون أبيضاً . وأما فاكهة الجيل البنوي الثاني F_2 الناتجة من تضريب النباتات $\frac{12}{16}$ المتباينـــة الزيجة (Aa Bb) فتبدو بيضاء لكل نبات يكون نمطه الوراثي محتوياً علـــى (A) —— ، أما الأنماط الوراثية المحتوية على التركيب الـــوراثي المتماثـــل الزيجة المتنحي (aa) فتعطي فاكهة صفراء اللون وأخيراً فإن النمط الوراثي (aa bb) —— فسيعطي الفاكهة $\frac{1}{16}$ الخضراء اللون .

التفوق المتنحي (9 : 3 : 4)Recessive Epistasis

في حالات معينة يمنع النمط الوراثي المتنحـــي المتماثـــل الزيجـــة (aa) التعبير المظهري للأليلات في الموقع B . لذلك نقول ان الموقـــع A يظهـــر تفوقاً متنحياً على الموقع B . تستطيع الأليلات في الموقع B التعبيـــر عـــن نفسها عندما يكون الأليل السائد حاضراً في الموقع A . لهذا السبب نجـــد إن كل من النمطين الوراثيين aa bb و –aa B سوف تنـــتج نمطـــاً مظهريـــاً متشابهاً إضافة الى الأنماط الظاهرية الخاصة لكل مـــن –A– B و A– bb لذلك نحصل على نسبة الأنماط الظاهرية 9 : 3 : 4 بدلاً من النسبة 9 : 3 : 3 : 1 .

مثال: وراثة لون الفئران :

إن الأسس البايوكيميائية لوراثة الأنماط الظاهرية للون الفئران لا زالـــت غير معروفة ولكن يظهر إن هناك طريقاً ما للتخليق الحيـــوي يـــؤدي الـــى الألوان الملاحظة في الفئران . ويسيطر على وراثة لون الفئران زوجين من الجينات التي تنعزل عن بعضها بصورة حرة وهما (c) و(a) . إن الفئـــران المتماثلة الزيجة للجين المتنحي (c) لا تستطيع صنع الصبغة في أي مكان من جسم الفأر ولذلك تملك شعراً أمهقاً (Albino) في حين إن الفئران المتماثلـــة الزيجة للجين (a) تنتج شعراً أسوداً , وعند تزاوج فأر اسود اللون مع فـــأر أمهق اللون يكون ناتج الجيل الأول عبارة عن فئران رمادية اللون والمعروفة بالأجوتية (Agouti) ويمثل التزاوج :

P AA cc (مهقاء) X aa CC (سوداء)

G Ac   Ac   aC   aC

F_1 Aa Cc (فئران أجوتية)

أن الشعرة الأجوتية تكون سوداء اللون مع حزمة (Band) صفراء قرب قمة الشعرة (Tip) , وعند تزاوج فئران الجيل الأول مع بعضها فإن الأنماط الظاهرية في الجيل الثاني (F_2) تكون 9 أجوتية و3 سوداء و4 مهقاء وأفضل تفسير لهذه النتائج الأفتراض القائل بأن الموقع (c) يمثل الجين التركيبي (Structuralgene) للـ (Tyrosine oxidase) وهو الإنزيم الذي يعمل مبكراً في مسار البناء الحيوي للميلانين وبالنسبة للجين (a) فنفترض أشتراكه بوضع صبغة الميلانين في الشعرة , فعند تواجد الجين (a) لوحدة فإن صبغة الميلانين سوف تنتشر في كل الشعرة , وعند تواجد الأليل البري لهذا الجين فإنه سوف ينظم إنتشار الصبغة (الأصباغ) منتجاً التصبيغ (التلوين) الخاص بالشعرة الأجوتية .

الجينات المتضاعفة ذات التأثير التراكمي (9: 6 : 1)

Duplicate Genes with Cumulative Effect

تتحور النسبة الكلاسيكية للأنماط المظهرية (9 : 3 : 3 : 1) في F_2 وتصبح 9: 6 : 1: (أ) إذا كان أياً من الموقعين A (في النمط الوراثي) –A bb أو B (في الحالة –aa B) وفي حالتهما السائدة ينتج نفس النمط الظاهري

و (ب) وإذا كان حضور A و B معاً في النمط الــوراثي (A– B–) يعطــي تأثيراً تراكمياً للمواد الجينية الناتجة .

مثال : شكل ثمرة القرع الصيفي :

يتعين شكل ثمرة القرع الصيفي بواسطة زوجين من الجينات وتتقرر صفة الشكل الكروي السائدة على الشكل الطويل بواسطة أليل عائد لأي من الجينين A أو B ، وعندما تتواجد أليلات الشكل الكروي لكلا الجينين معاً نحصل على نمط ظاهري جديد لشكل الثمرة وهو القرصي (Disc Shape) لــذلك فــإن التضريب التالي AA bb X aa BB يعطي ثماراً قرصية الشكل في الجيــل البنوي الثاني : $\frac{9}{16}$ قرصية و $\frac{6}{16}$ كروية و $\frac{1}{16}$ طويلة .

الجينات المتضاعفة السائدة (15 : 1)

Duplicate Dominant Genes

في هذه الحالة تتحور النسبة 9 : 3 : 3 : 1 إلى 15 : 1 . وهنا تنــتج الأليلات السائدة لكل من الموقعين الجينيين نفس الــنمط الظــاهري ودون أن تظهر تأثيراً تراكمياً .

مثال : شكل محفظة البذرة لنبات Capsella Bursa–pastoris

يوجد في النبات البري جينان يقرران شــكل محفظــة البــذرة (Seed Capsule) والأليلات المسببة للشكل المثلثي (Triangular) تكون سائدة على الأليلات التي تقرر النمط الظاهري البيضي (Ovoid) ، لــذلك فــإن نســب الأنماط الظاهرية لــ (F_2) الناتجة من تضــريب ثنــائي الهجــين للمثلثــي (Triangular) (Aa Bb X Aa Bb) سوف تتوزع إلى 15 مثلي و 1 بيضة

تداخل الفعل السائد والمتنحي

Dominant And Recessive Interaction

عندما يعطي النمط الوراثي السائد في أحد الموقعين مثـــل –A والـــنمط الوراثي المتنحي للموقع الآخر bb نفس النمط الظاهري , فإننا نحصل علـــى النسبة 13: 3 بدلاً من النسبة الكلاسيكية 9 : 3 : 3 : 1 . وهكذا نلاحظ إن –A– B وA– bb و aa bb تنتج نمطاً ظاهرياً مختلفاً .

مثال : لون ريش الدجاج

في الدجاج لايتكون اللون في الريش في حالة الأليل السائد للجـــين A أو عند وجود الأليلالمتنحي في حالة متماثل الزيجة للجين B لذلك فإن التضريب التالي Aa Bb X Aa Bb سوف يعطي في النسل الناتج 3 دجاج ملون (aa –B) والدجاج غير الملون سوف يحتوي على A ونسبته 12 أو bb ونسبته 1

الجينات المزدوجة المتنحية Duplicate Recessive Genes

عندما يعطي كل من النمطين الوراثيين المتنحين للموقعين الجينيين أنماطاً ظاهرية متشابهة فإن النسبة في F_2 تصبح 9 : 7 , حيث أن الأنماط الظاهرية للأنماط الوراثية –aa B و A– bb و aa bb تنتج نمطاً ظاهريـــاً واحـــداً , وعندما يتواجد الأليلان السائدان معاً سوف يكمل أحدهما الآخر ويعطيان نمطاً مظهرياً مختلفاً .

مثال : وراثة لون الأزهار في *Lathyrus odoratus*

يتقرر لون أزهار هذا النبات بجينين وهما C و P حيث يشتركانمعاً فـــي إنتاج الأنثوسيانين (Anthocyanin) والنواتج الجينية لهذين الجينين مكملـــة لبعضهما ونعني بذلك إن اللون القرمزي للأزهار سوف ينـــتج عنـــد وجـــود النواتج الجينية لكل من C و P معاص وعند غياب أحدهما أو كلاهما (عنـــد تواجد الأليلات المتنحية لأي منهما أ لكليهما) ينتج اللون الأبـــيض , وعنـــد تضريب نباتين بيض الأزهار (CC pp X cc PP) فإن أزهار الجيل الأول F_1 تكون قرمزية اللون (Cc Pp) وفي ذرية الجيل الثاني F_2 تتوزع الأزهار على اللوزتين القرمزي والأبيض بنسبة 9 : 7 .

وتبين مختبرياً بأن مستخلص الأزهار الأبوية لكل من CC pp و cc PP يكون عديم اللون ولكن ينتج اللون القرمزي إذا ما خلط هذين المستخلصين .

التداخلات الجينية لثلاثة أو أكثر من العوامل الوراثية

إن هناك أكثر من ناتج جيني يشترك في أي مسار للتخليق الحيوي لـــذلك فإن التداخلات بين فعل الجينات قد تكون أيضاً بين ثلاثة أو أربعة أو أكثر من الجينات, وعلى الأغلب فإن الجينات تعتمد بدرجات متفاوتة علـــى الجينـــات الأخرى لتظهر فعلها, فإذا ما حدث تداخل الفعل الجيني بين ثلاث جينات فإن نسبة الأنماط الظاهرية في النسل الناتج من تزاوج ثلاثي الهجين (Trihybrid) سوف تتحور ولا نحصل على النسبة الكلاسيكية 27 : 9 : 9 : 9 : 3 : 3 : 3 : 1 .

الجينات المميتة Lethal Genes

أشار Cuenot في مطلع هذا القرن الى إن وراثة اللون الأصفر للفيران لا يتبع النسب المندلية المعروفة , فعند إجراء التضريب التالي :

فاراً أصفر X فاراً أصفر

فإن النسل الناتج يتكون من 3\2 صفراء : 3\1 أجوتي عوضاً عن النسبة المندلية لتضريب ثنائي الهجين وهي 4\3 أصفر : 4\1 أجوتي , وعند تضريب النسل الأصفر مع الأجوتي لم يلاحظ وجود فئران صفراء متماثلة الزيجة في الأفراد الناتجة حيث كانت متباينة الزيجة , وبينت أبحاث علماء آخرين إن 25٪ من الأجنة تكون ميتة من التزاوج أعلاه وهذه الأجنة تكون متماثلة الزيجة للون الأصفر .

وبعد ذلك أكتشفت الجينات المميتة في النباتات , ففي نبات حلق السبع (*Antirrhinum majus*) يعود النمط الظاهري الأصفر للأوراق لنمط وراثي سائد (أوريا aurea) , ولوحظ عند إجراء التضريب التالي للنبات الأصفر الأوراق (aurea) :

أوريا (aurea) X أوريا (aurea)

إن النسل الناتج يكون مشتملاً على نباتات خضراء والأوريا المتباينة الزيجة وبنسبة 1 : 2 وذلك لأن الأوريا المتماثلة الزيجة ليس لها القابلية على صنع الكلوروفيل ونتيجة لذلك فأنها تموت قبل الأنبات او كبادرات (Seedling) . وتتغاير قوة نفاذية الجينات المميتة فمنها ما يكون تعبيره ونفاذيته جيداً بحيث لا يسمح لبقاء ما بعد المرحلة الجنينية وأخرى تكون شبه

مميتة أو مقللة للحيوية حيث تسمح لعدد أكبر من الأفراد الحاملــة للأنمــاط الوراثية المتأثرة بالعيش .

التأثير المتعدد للجين Pleiotropism

توضح لدينا فيما سبق إن للجين تأثيراً واضحاً ومحدداًعلى صفة معينة وقد يكون للجين أكثر من تأثير على صفات الكائن . وأكتشــفت حــالات عديــدة توضح التأثير المتعدد للجين ويمكننا أن نقول إن كل الجينات لها مثــل هــذا التأثير , فنرى في الدروسوفلا إن عدد النتوءات في العين العودية سوف يتغير كثيراً بوجود الجينات التي تؤثر على الأهلاب (Bristles) أو الجناح وغيرها , والشفرة الجينية للعين البيضاء يؤثر على شكل أعضاء خــزن الحيــامن , ويتوضح التأثير المتعدد للجين أيضاً في الأنسان فالطفرة في الجين المسؤول عن الهيموغلوبين سوف تغير من شكل كريات الدم الحمراء مؤدية بذلك الــى سرعة تكسرها وتجمعها مما يؤثر على جريان الدم وبالتالي الضرر بالــدماغ والرئة والقلب ....الخ.

تداخل الفعل الجيني (السيادة والتفوق)

3- الجينات المتضاعفة ذات الفعل المتراكم

Duplicated gene with accumulative effect

إذا كانت أي من الموضعين في النمط الوراثي (A-bb , aaB-) في النمط الوراثي تعطي نفس الطرز المظهرية وإذا كان حضور الاليل السائد للموقعين الجينيين (A,B) في نمط وراثي واحد فانه يعطي تأثير تراكمي للنواتج الجينية (AABB,AaBb)

(A-bb , aaB-) كروي spherical

(A-B-) قرصي Discoid

(aabb) متطاول elongated

تتحور النسبة الكلاسيكية للأنماط ألظاهريه لأفراد الجيل الثاني من9:3:3:1 إلى 9:6:1

مثال: شكل ثمرة القرع الصيفي summer squash

يتعين شكل ثمرة القرع الصيفي بزوجين من الاليلات وتتقرر صفة الشكل الكروي للثمرة والسائد على ألشكل المتطاول بواسطة أليل عائد لأي من الموقعين الجينيين (A,B) بصورة السائدة وعند تواجد أليل الشكل الكروي سويه في متباين أو متماثل الزيجة نحصل على نمط ظاهري جديد وهو الشكل القرصي وعند تضريب إفراد الجيل الأول نحصل على النسب المظهرية التالية (9:6:1)

مثـــــــــــــــال: عند تضريب نبات القرع الصيفي كروي الثمار أحداهما يحمل التركيب الوراثي (AAbb) والأخر يحمل التركيب الوراثي(aaBB) تنتج عن التضريب مجموعة كبيرة من النباتات قرصية الثمار حدد الطرز الوراثية ونسبة الطرز المظهرية لنبتات الجيل الثاني.

Fertilization

♂ / ♀	AB	Ab	aB	a b
AB	AABB	AA Bb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	Aa Bb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

مع كتابة هذا الجدول في حل السؤل ليمثل نسبة الطرز الوراثية

Aabb 1/16   AABb 2/16   AABB 1/16

Aabb 2/16   AaBb 4/16   AaBB 2/16

aabb 1/16   aaBb 2/16   aaBB 1/16

1 : 6 : 9

elongated   spherical   Discoide

متطاول   كروي   قرصي

الجينات المتضاعفة السائدة بدون فعل تراكمي

Duplicated dominant genes without accumulative effect

مثال:-أشكال بذور النباتات *Capsella bursa*



1/16	15/16
oval	Triangular
بيضوي	مثلثي

تتحور النسبة الكلاسيكية المظهرية من 9:3:3:1 إلى 15:1

حيث يعبر الاليل السائد عن نفس الصفة المظهرية وفي جميع حالاتها من دون أن يظهر تأثير تراكمي

مثـــال: شكل محفظة بذرة نبات كيس الراعي *Capsella bursa*

يوجد في النبات جينان يقرران شكل المحفظة للبذرة حيث إن الجينات المسببة للشكل ألمثلثي سائدة على الجينات المسببة للطرز المظهري البيضوي للبذرة .

فعند تضريب نبات كيس الراعي ثنائي الهجين .حدد الطرز الوراثية ونسبة الطرز المظهرية للنباتات الناتجة من التضريب أذا علمت أن الشكل ألمثلثي سائد على الشكل البيضوي سيادة تامة .

تداخل السائد والمتنحي

Dominant & Recessive Interaction

عند ما يعطى النمط الوراثي السائد لأحد الموقعين و الاليل المتنحي متماثل الزيجة للموقع الأخر نفس النمط المظهري فان النسبة الكلاسيكية للطرز المظهري الإفراد الجيل الثاني سوف تتحور من (9:3:3:1) إلى (13:3)

AABB	AA Bb	AaBB	Aa Bb
ابيض	ابيض	ابيض	ابيض
AABb	Aabb	Aa Bb	Aabb
ابيض	ابيض	ابيض	ابيض
AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ابيض	ابيض	ملون	ملون
AaBb	Aabb	aaBb	aabb
ابيض	ابيض	ملون	ابيض

مـــــلـــــون 13:3ابـــيـــض

مثال:

في الدجاج الموقع A لايمكنه أنتاج ريش ملون في حال أذا كان الموقع مستقل باليل سائد كذلك الحال بالنسبة للموقع B أذا كان باليل متنحي b متماثل الزيجة يتحكم بلون ريش الدجاج موقعين جينيين الموقع A و B ففي حال كون الموقع A مشغولآ باليل سائد في حال متماثل الزيجة او متباين الزيجة وكذلك الموقع B أذاكان مشغولا بالاليل المتنحي في حال متماثل الزيجة لا تنتج ريش ملون.

عند اجراء تزاوج بين ديك ذو ريش ابيض يملك الطراز الوراثي AABB مع دجاجة بيضاء تملك الطراز الوراثي aabbحدد لون الريش للطيور الناتجة من التزاوج مفسرا النتائج.

تحديد الجنس

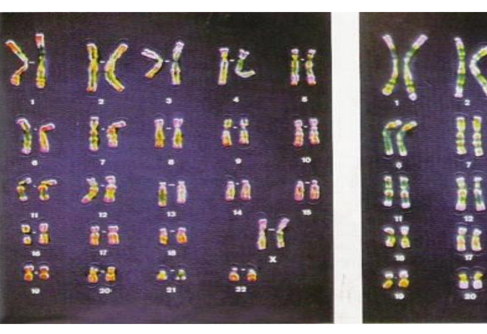
هل يخضع توارث الصفات جميعها لقانوني مندل ؟

أظهرت تجارب العلماء بعد مندل أن بعض الصفات تخضع في توارثها لقانوني مندل وان هناك صفات أخرى تخضع في توارثها لآليات أخرى ومنها، ويُتوقع منك عزيزي الطالب عند الانتهاء من دراسة هذا الموديول أن تكون قادراً بأذن الله على أن:

1. تُبيّن كيفية تحديد الجنس في الإنسان وبعض الكائنات الحية.
2. تقارن بين الصفات المرتبطة بالجنس والصفات المتأثرة بالجنس.

يتطلب التكاثر الجنسي وجود فردين مختلفين في الجنس هما الذكر والأنثى، ولكن ما الذي يقرر جنس الكائن الحي؟ وما دور الكروموسومات في ذلك ؟ وهل للهرمونات الجنسية تأثير في إظهار الصفة الوراثية؟

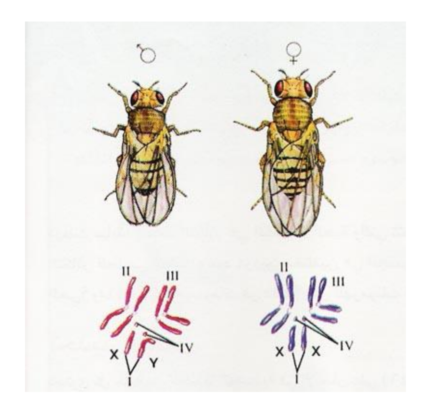
تحديد الجنس:



الكروموسومات في الإنسان

تحتوي كل خلية من الخلايا الجسدية في الإنسان على(46) كروموسوماً أي (23) زوجاً، منها (22) زوجاً تسمى الكروموسومات الجسدية (الذاتية) (Autosomes) وزوج واحد من الكروموسومات يكون متماثلا في الأنثى ويرمز إليه (xy) ويسمى زوج الكروموسومات الجنسية (Sex Chromosomes) (الشكل المقابل).

كثير من الحيوانات تحتوي على زوج من الكروموسومات الجنسية المشابهة للإنسان مثل ذبابة الفاكهة (الشكل المقابل) وتوجد أنماط مختلفة لتحديد الجنس وتعرف هذه الأنماط الأربعة:



الكروموسومات في ذبابة الفاكهة

نمط تحديد الجنس (x−y):

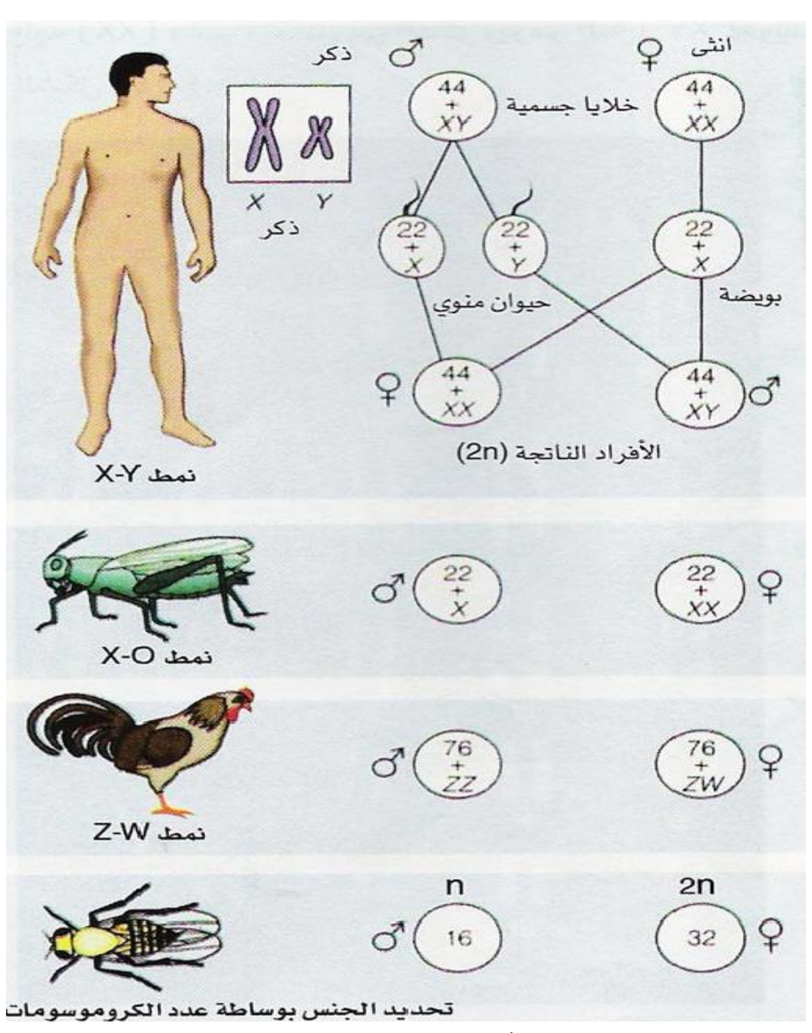
كم عدد الكروموسومات الجسدية والجنسية في أمشاج نمط (x−y) في كل من الحيوان المنوي والبويضة للإنسان؟

نمط تحديد الجنس(x−o) :

وهو نمط تمثله بعض الحيوانات مثل النطاط والصرصور، ويعني الرمز (o) صفرا، أي أن الكروموسوم الجنسي (y) غائب أو غير موجود في الذكر، أما الأنثى فتحوي كروموسومين جنسيين هما (xx).

نمط تحديد الجنس(z–w) :

يتم تحديد الجنس في الطيور وبعض الأسماك والفراشات وأبي دقيق بنمط (z–w). إذ يُرمز للكروموسومين الجنسيين (z–w)، فالذكر يحوي كروموسومين متماثلين (zz)، بينما الأنثى تحوي كروموسومين مختلفين (zw).



أنماط تحديد الجنس

نمط تحديد الجنس بالعدد الكروموسومي :

يتحدد الجنس في النمل والنحل بالمجموعتين الأحادية والثنائية للكروموسومات فالأنثى تحوي مجموعة ثنائية من الكروموسومات (2n)، لأنها تنتج من بيض مخصب بينما الذكر يحوي مجموعة أحادية من الكروموسومات (n)، لأنه ينتج من بيض غير مخصب. ولكن كيف يتم تحديد الجنس في النباتات ؟

دلت تجارب العلماء على وجود نمط (x–y) في بعض أنواع النباتات مثل النجيل والسبانخ، كما يوجد نمط (z–w) في الفراولة البرية.

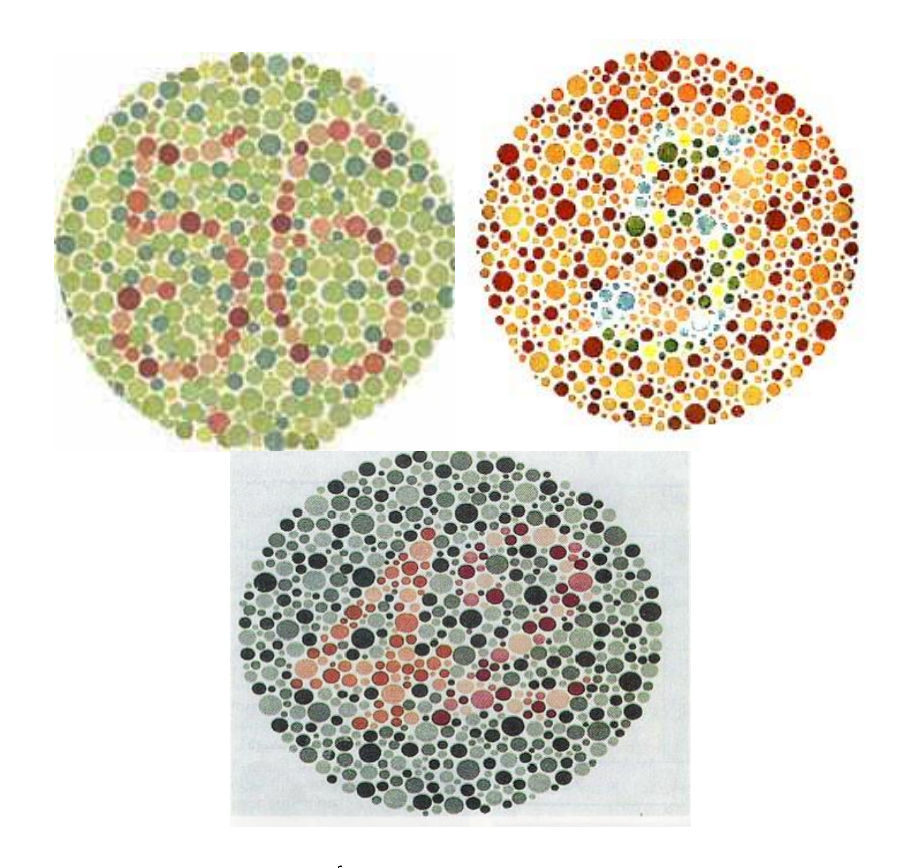
الصفات المرتبطة بالجنس Sex Linked traits:

كثير من الصفات الوراثية تحمل جيناتها على الكروموسومات الجنسية، وبخاصة الكروموسوم (x) وتسمى الصفات المرتبطة بالجنس ومن الأمثلة على الصفات المرتبطة بالجنس في الإنسان:

مرض عمى الألوان Color Blindness:

وهو عدم التميز بين اللونين الأحمر والأخضر، فالأشخاص المصابون بهذه الصفة يرون اللون الأحمر بلون بني محمر، والأخضر الفاتح بلون البني المائل للصفرة واللون الأخضر الزيتوني باللون البني.ويمكن الكشف عن هذه الحالة باستخدام البطاقات المبينة (انظر الشكل التالي)، فالشخص الذي يرى الرقم 4 فقط يكون مصاباً بعمى الألوان الأخضر، أما الشخص الذي يرى الرقم 2 يكون مصاباً بعمى الألوان الأحمر، أما إذا استطاع أن يرى الرقم 42

فيكون طبيعياً وغير مصاب بعمى الألوان. وفي موقعي الويب التاليين مزيد من بطاقات اختبار عمى الألوان، ألا تود الاطمئنان على بصرك؟؟؟



بطاقات فحص عمى الألوان

ومن الصفات الأخرى في الإنسان ضمور العين والهيموفيليا (نزف الدم)، وهي جميعها صفات متنحية مسؤول عن إظهارها جين متنح على الكروموسوم(X). والجدول التالي يوضح توارث هذه الصفات:

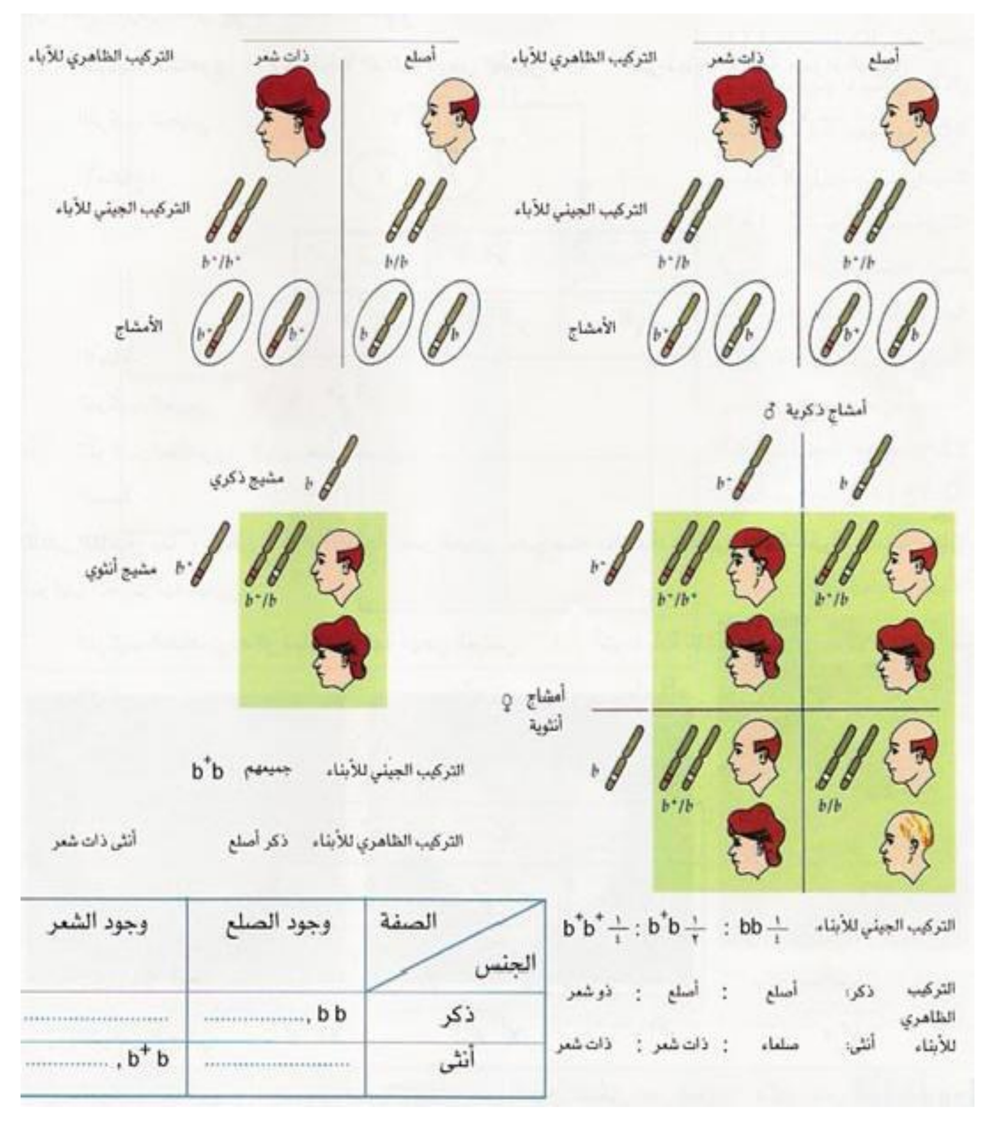
	مصاب	حامل للمرض	سليم	التركيب الظاهري
ذكر	XbY	–	XBY	التركيب الجيني
أنثى	XbXb	XBXb	XBXB	

وقد وجد أن الكروموسوم الجنسي (y) يحمل بعض الجينات مثل جين صفة الشعر الكثيف لصيوان الأذن، فالأب هو من يورث هذه الصفة لأبنائه الذكور، وفي حقيقة الأمر مازال العلماء يبحثون صفات أخرى تحمل على الكروموسوم (y)، والأليل الذي يوجد على الكروموسوم(y) لا يوجد أليل مقابل له على الكروموسوم الجنسي (x).

ومن الصفات الوراثية المرتبطة بالجنس في ذبابة الفاكهة لون العين، إذ يُحمل الجين المسؤول على الكروموسوم الجنسي (x)، ويسود أليل اللون الأحمر على أليل اللون البيض سيادة تامة.

الصفات المتأثرة بالجنس Sex– influenced traits

وهي صفات تحمل جيناتها على الكروموسومات الجسدية ولكن ظهور الصفة أو عدم ظهورها يعتمد على الهرمونات الجنسية، ومن أمثلة هذا النوع من الصفات وجود أو عدم وجود القرون في الأغنام، وصفة الصلع في الإنسان (الشكل المقابل)، ويرمز إلى صفة الصلع b والهرمونات الجنسية الذكرية تعطي السيادة للأليل b على الأليل +b في حالة الأفراد الذكور الذين يكون تركيبهم الجيني (b+b) لذا فان صفة الصلع أكثر انتشارا بين الرجال منه في النساء، وفي حالة الأنثى الصلعاء فان شعرها لا يسقط تماما، ولكن تقل كثافته بدرجة كبيرة.



الجنس / الصفة	وجود الصلع	وجود الشعر
ذكر	b b ,..................	....
أنثى	....	b^+ b ,.............

توارث صفة الصلع في الإنسان

الفصل الثاني

تطبيقات

في علوم الوراثة

تطبيقات في علوم الوراثة

الطفرات الوراثية:

في علم الوراثة الطفرة هي خطأ في نسخ المورثات عنـــد قيـــام الخليـــة بإعادة استنساخ نفسها... و بصيغة أخرى هي أي تغيير مفاجئ يصيب المادة الوراثية.

اهتم العلماء بدراسة الطفرات لأهميتها علـــى الصـــعيد الطبـــي بســـبب الأمراض التي يمكن أن تسببها كمرض السرطان و غيره :

- قد تحدث الطفرات على مستوى الكر وموسومات فتسمى بـــالطفرات الكروموسومية قد يسبب هذه الطفرات تغيير في عدد الكروموزومات لدى الكائن الحي و قد تحدث بتغيير يطرأ على جزء من كروم وسوم واحد...
- وقد تحدث الطفرات علـــى مســـتوى الـــــDNA بتغييـــر زوج مـــن النيوكليوتيدات أو تبديل موضعها على الشريط ... وتسمى هذه الحالة من الطفرات بالطفرات المورثة أو النقطية.

أسباب الطفرات:

للطفرات أسباب عديدة .. تنتج بعض الطفرات عن الأخطاء التي تحـــدث عند تكوٌن نسخ من DNA أثناء الانقسام الخلوي. وتتســـبب عوامـــل تســـمى

المطفرات في حدوث بعض الطفرات. وتشمل المطفرات بعض الكيميائيـــات وأشكال متنوعة من الإشعاع.

كل مورث يصنع بروتين مختلفاً عن البروتين الذي يصنعه المورث الآخر، لذلك على الخلية قراءة ما بداخل المورث لكي تصنع البروتين المناســـب. إن خطوات تحضير البروتين من المورث مكتوبة بلغة خاصة بها تسمى الشـــفرة الوراثية و حروف هذه اللغة عبارة عن أجزاء كيميائية صغيرة متراصة جنباً إلى جنب كما هي الحال في حروف اللغة العربيـــة كمثـــال. وتســـمى هـــذه الجزيئات المتراصة بالأحماض نووية.

وتختلف أنواع البروتينات عن بعضها الـــبعض بـــاختلاف ترتيـــب هـــذه الأحماض النووية، لذلك فان أي خلل يحصل في هذا الترتيب يؤدي لخلل في تكوين البروتين.

ويسمى هذا الخلل بالطفرة.

لذلك فإن تعريف **الطفرة الوراثية** (هو حدوث خلل في ترتيب الأحمـــاض النووية في المورث). وقد تحدث الطفرة في داخل خلية واحدة من الجسم وقد تكون في جميع الخلايا . وعند وجودها في جميع الخلايا فإنها توحي لنا أنها قد حدثت في وقت مبكرة عند تخلّقنا (عندما كان عدد الخلايـــا فـــي جســـمنا قليلة)، أو قد تكون الطفرة موجودة في البويضة أو الحيوان المنوي الذي خلقنا منه، لأن جميع خلايا جسمنا مستنسخة من خلية واحدة (التي هي البويضـــة الملقحة بالحيوان المنوي).

لذلك فمن الممكن أن نرث طفرة من والدينا ، كما أنه من الممكن أن تحدث لنا طفرات جديدة في خلايانا ولم تكن موجودة عند ولدتنا لأنها ببساطة حدثت بعد أن بداء خلقنا أو أن تخلّقنا.لذا فالطفرات قد تكون (موروثة من أحد الوالدين)أو غير موروثة.

قد يكون كائن ما لديه عدد من الطفرات في بعض المورثات ولكن لم تسبب له مشاكل صحية . فليس كل الطفرات مؤذيه، وإلا لأصبنا بالأمراض منذ أن ولدتنا أمهاتنا. قد تكون الطفرة مؤذيه أو غير مؤذيه ، **وإليك هاتين القاعدتين والتي في الغالب لا تكون فيه الطفرة طفرة مؤذية :**

- **القاعدة الأولى** : إذا حدثت الطفرة خارج حدود المورث .أي لم تحدث في المورث نفسه ولكن حدثت بجانبه في المكان الفاصل بين المورثات.
- **القاعدة الثانية:** إذا حدثت الطفرة داخل حدود المورث ولكنها حدثت فقط في نسخة واحدة من المورث(ولنقل في النسخة التي ورثتها من أبوك)،ولم يصب المورث الأخرى(الذي ورثته من أمك) بأي عطب.

هذه قاعدة عامة ولكن هناك عدة استثناءات للقاعدة الثانية والتي تكون فيه الطفرة مؤذيه حتى وان كانت موجودة في نسخة واحدة من المورث . **واليك بعضا منها :**

هذه قاعدة عامة ولكن هناك عدة استثناءات للقاعدة الثانية والتي تكون فيه الطفرة مؤذيه حتى وان كانت موجودة في نسخة واحدة من المورث .واليك بعضا منها :

تأثيـــر الطفـــرات

كل خلية في الجسم كما ذك RNAيوجد فيهـــا نفـــس عـــدد المورثـــات الموجودة في بقية الخلايا. فهل يعني أن وجود مورث معطوب فـــي جميـــع خلايا الجسم يؤدي إلى إصابة جميع أعضاء الجسم بالمرض؟

الجواب لا ليس بالضرورة. إن الخلية التي لا تحتاج للمادة البروتين التي ينتجه هذا المورث لا تتأثر إطلاق بوجود هذه الطفرة لأنها ببساطة لا تحتاج هذا البروتين . ولنتخيل مثلا أن الرجل ما –مثلا– إحدى المورثات تالفة . هذا المورث مهم لخلايا العين بشكل خاص لذلك قد يحدث مرض في عينه، ولكن ليس حتميا أن تتأثر بقية الأعضاء بهذا التلف، لأنها كما قلنا ليست في حاجه للمادة التي ينتجها هذا المورث المعطوب.هذا من جهة، ولكـــن فـــي بعـــض الأحيان قد يكون المورث مهم لعدة أعضاء في الجسم وليس عضـــو واحـــد، فمثلا من الممكن أن تكون هذه المادة مهمة للعين ، وللقلب والمخ.

مما يؤدي إلى أذية ومرض الخلايا الموجودة في هذه الأعضاء فتـــؤدي بأمراض في هذه الأعضاء الثلاثة. لذلك قد يصاب بعـــض النـــاس بمـــرض وراثي في بعض لأعضاء ناتج عن طفرة (تلف) في مورث واحد .يجعلهـــم يعانون من عدة مشاكل في أعضاء مختلفة من أجسامهم قد تبدوا لنا من أولى وهلة ليس بينها علاقة أو روابط.

مثلاً: مرض الابيضاض الوراثي: يكون فيه الجلد شديد البياض والشـــعر فاتح اللون والعينين زرقاوان (يحدث نتيجة نقص بروتين خميرة) يحتاجـــه الجلد لتكوين الصبغة الجلدية ولكن هذا البروتين مهم أيضا لشـــعر وللعينـــين .ونظرا لان هذا البروتين غير مهم لخلايا الكبد والقلب –مثلا–لا تتأثر هـــذه

الأعضاء بالمرض حتى وان كان جميع خلايا الكبد والقلب فيها هذا المورث المعطوب.

كيف تحدث الطفرة المورثية ؟

يمكن تقسيم الطفرات التي تطرأ في ال DNA بحسب نوع الضرر الذي تحدثه في الحمض النووي.

وضرر هذا النوع من الطفرات يكمن في أنها تحدث تغييرا مستمرا في شفرة الـ RNAالمنسوخ ... كما نعلم أن شفرة الـ RNAيتم تقسيمها على شكل ثلاثيات كل ثلاثية معنية بحمض أميني محدد فعند إضافة أو حذف نيوكليوتيد ستنجرف جميعها كي تعطي بروتين مختلف كليا.

طفرات التبديل و تأثيرها

يوجد أنواع عديدة من طفرات التبديل ... هذه الطفرات قد لا تحدث أي تأثير على سلسة الببتيدات المترجمة من شريط الـ mRNA و قد تحدث تأثيرات جذرية على السلسلة ..

كما في الجدول مكان الطفرة محدد باللون البرتقالي , يتم تبديل ينولكليوتيد C بالنيوكليوتيد G من الـ DNA الأصلي مما يؤدي إلى تغيير في الـ RNA المنسوخ ...و هذا التبديل يغير في الثلاثية المسؤولة حمض الغلايسين فيتبدل هذا الحمض إلى الارجنين .. و ... هذه الطفرة أحدثت تبديل حمض إلى حمض أخر مختلف عنه كيميائيا مما يؤدي إلى تغيير البروتين الواجب تصنيعه ...

في هذه الحالة نرى انه طرأ تبديل في سلسلة الـــ DNA نتج عنه تبـــديل حمض الغلايسين بحمض الالانين ... هذا التبديل لن ينتج عنه تأثيرات كبيرة كما حدث في الحالة السابقة .. لأن حمض الالانين لا يختلف كيميائيا بقـــدر يؤدي إلى إحداث فرق كبير في البروتين الناتج .. فكلا الحمضين غير قطبيين و هذا ما يجعل هذه الطفرة غير مؤثرة، عندما درس العلماء هذا النوع مـــن الطفرات ذهلوا بسبب لأن إمكانية حدوثها كانت أعلى مما توقعوا و هي مـــن أكثر الطفرات انتشارا .

هذا النوع من الطفرات لا يؤثر على سلسلة الأحماض الامينية إطلاقا .. فندما يتم تغيير نيوكليوتيد يعطي شفرة ثلاثية أخرى تعطي نفـــس الحمـــض الاميني.. و لذا سمي هذا النوع بالطفرة الصامتة .

هذا النوع من الطفرات عبارة عن تغييرات في سلسلة DNA ينتج عنـــد نسخ ال mRNA منها شفرة توقف .. و في هذه الحالة ينتج لـــدينا بـــروتين مثبَط لا وظيفة له.

و هنـــــاك حـــــالات أخـــــرى يحـــــدث فيهـــــا طفـــــرات كـــــــطفرة المضاعفة Duplications mutations التي تحدث خلال تكرر استنساخ احد فقرات المورث. فتُحدث نسخة إضافية من احد المورثات، **فهذا النـــوع مـــن الطفرات لها خصائص تجعلها مفيدة بسبب:**

ظاهرة في مجموعة الأحفاد تسلط الضوء علـــى اخـــتلاف عـــن بقيـــة المجموعة الأصلية التي انفصلت عنها و لهذا تتميز بقدرتها على خلق حاجز بيولوجي بين المجموعة الأصلية، مما يعني ظهور فصيلة جديدة غير قـــادرة على التزاوج مع الأصل.

احتمالات حدوث الطفرة وضرورتها:

الطفرة يجب أن تحدث في المادة الوراثية المشاركة بالعملية الجنسية للتكاثر، حتى يمكنها الانتقال إلى الأجيال اللاحقة والبقاء في الحوض الوراثي. وعلى عكس الانتخاب الطبيعي، الذي يقلل كمية التنوع في الحوض الوراثي. نرى الطفرات تزيد التنوع عبر إدخال مورثات جديدة إلى الحوض الوراثي.

عملية نسخ الـ DNA عالية الدقة، والأخطاء في النسخ تتراوح بين خطأ واحد من مليار، حتى واحد من بليون حرف. غير أن احتمال إصابة الجين بالطفرة لا يزيد عن 1\100000 إلى 1000000. ومن حيث أن الإنسان يملك 30000 جين، فمن المتوقع أن تصاب ستة جينات على الأقل بطفرة واحدة لكل منها، مما يجعل الطفرة ظاهرة طبيعية شائعة .

حسب ما نعرف اليوم فأجزاء كبيرة من شريط الـ" DNA عاطلة" وراثيا، أي أنها تنسخ من جيل لآخر، ولكنها ليست "فعالة"، أي لا يتم تركيب البروتينات بناء على معلوماتها، وبالتالي لا تدخل في تحديد صفات الكائن الحي.

جزء كبير من الطفرات يحصل في الأجزاء العاطلة من المادة الوراثية التي لا تحتوي على مورثات فعالة .ولذلك تعتبر معظم الطفرات "محايدة" بالنسبة للانتخاب الطبيعي. أي أنها لا تزيد فرص حياة الكائن ولا تنقصها و لا تزيد احتمالية ظهور صفات جديدة.

كما قلنا الكثير من الطفرات تصب في الأجزاء العاطلة من المادة الوراثية في الكائنات التي تتكاثر عن طريق التزاوج، يأتي نصف المادة

الوراثية من أحد الزوجين، وبالتالي فقد تبقى الطفرة في الجـزء الـذي لـم يستخدم الكثير من الصفات الوراثية يتكون من زوج من الصـفات، واحـدة مسيطرة والأخرى ضعيفة، وكثيرا ما تكون الطفرة فـي الصـفة الضـعيفة. وبالتالي لا تتفعل الطفرة في حياة الكائن الحي في هذا الجيل. وتبقى الطفـرة كامنة حتى يصبح هناك عدد كاف من الأفراد يحملون الصفة الضعيفة قبل أن يتشكل أفراد يحملون الطفرة بشكل مضاعف.

معظم الطفرات التي تظهر بشكل مورثات فعالة تؤدي إلى حصول أخطاء في عمل المادة الوراثية (أمراض أو تشوهات وراثية)، وبالتالي فالأفراد الذين يحملون هذه الصفات تتم تصفيتهم عبر الانتخاب الطبيعي، فيموتون في عمر مبكر دون أن يورثوا الطفرة للأجيال القادمة.

الاختلالات عند الإنسان

يعلو قمة إنجازات العلم في مجال البيولوجيا والوراثة التطبيقية إنتاج حيوانات مستنسخة الأمر الذي أثار ضجة عالمية على جميع الأصعدة الاجتماعية والسياسة الدينية، ولكنها ما زالت قيد التجريب، ومن تلك الإنجازات:

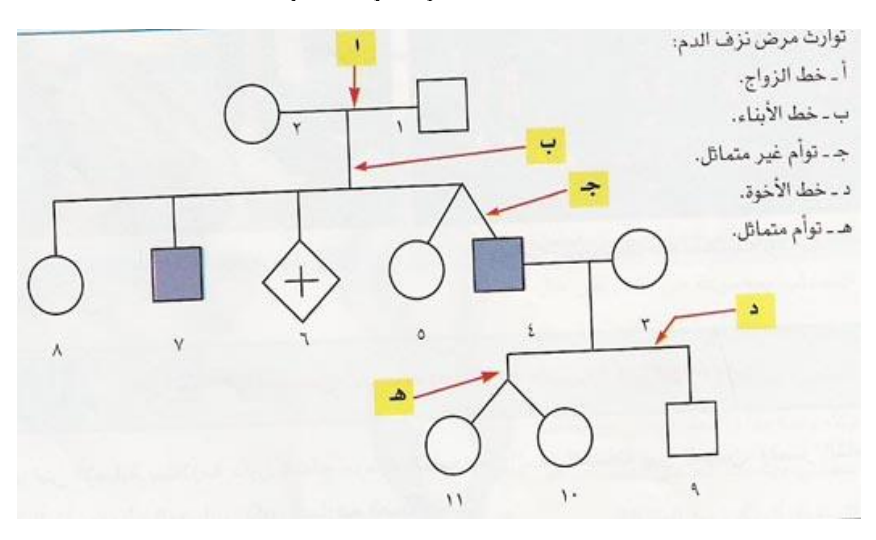
المعالجة الجينية لكثير من الأمراض باستخدام الهندسة الوراثية، فما المقصود بالهندسة الوراثية؟ وكيف يمكن التنبؤ بالأمراض الوراثية المحتملة في الأبناء؟ ولماذا يصاب الإنسان بالأورام السرطانية ؟...

إن دراسة الصفات الوراثية في النبات والحيوان أسهل منها عند الإنسان، وذلك لأسباب عدة منها كثرة أفراد الجيل الناتج في النبات والحيوان مقارنة بالإنسان.

فالطفرات الوراثية الضارة تسبب نتيجة توارثها أمراضاً وراثية، وقد دعت الحاجة إلى وجود مراكز الاستشارة الوراثية في كثير من الدول لتقديم المساعدة للعائلات التي تنتشر فيها بعض الأمراض والإعاقات التي لها أساس وراثي، وتعتمد هذه المراكز على اتباع وسائل عديدة منها رسم سجل للنسب، وهو مخطط لسلامة العائلة يوضح وجود الصفة وإمكانية ظهورها في النسل، ومن خلاله يمكن التنبؤ بمدى احتمالية ظهور الصفة أو المرض في الأبناء، وفي سجل النسب تمثل الإناث بدوائر والذكور بمربعات، وعندما يكون جنس الفرد مجهولاً لكاتب السجل يرمز إليه بشكل معين الأضلاع.

ويمثل الرمز المظلل فرداً تظهر عليه الصفة بينما الرمز غيـــر المظلـــل يمثل فرداً لا تظهر عليه الصفة، وعلامة (+) داخل الرمز تدل علـــى عـــدم معرفة كاتب سجل النسب بوجود الصفة أو عدم وجودها.

تمعّن الشكل أدناه وتبين دلالات الرموز الأخرى.



سجل النسب

وتقسم الاختلالات الوراثية عند الإنسان إلى قسمين رئيسيين هما:

- اختلالات مرتبطة بالطفرات الكروموسومية.
- اختلالات مرتبطة بالطفرات الجينية.

اختلالات مرتبطة بالطفرات الكروموسومية:

أولاً : الاختلالات المرتبطة بعدد الكروموسومات:

وهي اختلالات في عدد الكروموسومات في اللاقحة، وعلى الرغم مـــن وجود هذه الحالات بنسبة كبيرة في البشر ولما لها من آثار سلبية على نمـــو

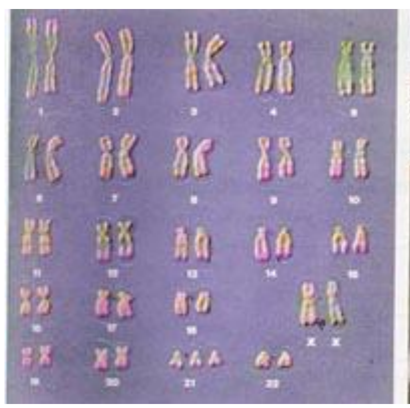
الأجنة وتطورها إلا أن اغلبها تجهض بصورة طبيعية في المراحل الأولى من الحمل وبعضها يبقى ويولد الأطفال المصابون بهذه الحالات، وتظهر علـيهم أعراض معينة. وقد يحدث الخلل فـي عـدد الكروموسـومات الجسـمية أو الجنسية، وسوف نتناول عدة أمثلة لتوضيحها.

1 ــ متلازمة داون Down Syndrome:

تنتج عن وجود كروموسوم زائد مماثل للزوج رقم 21 وبالتالي فإن كـل خلية من خلايا الجسم تحتوي 47 كروموسوم. (كما هو بالشكل أدناه).

ومن أعراض الإصابة بمتلازمة داون تفلطح مؤخرة الجمجمة، واتسـاع المسافة بين العينين، وقصر القامة والتخلف العقلي، ومعظم المصابين تكـون أعمارهم قصيرة نسبياً.





طفلة مصابة بمتلازمة داون كروموسومات طفلة مصابة بمتلازمة داون

ولاحظ العلماء أن هناك علاقة بين عمـر الأم ونسـبة إنجـاب أطفـال مصابين بمتلازمة داون، إذ تزيد احتمالية إنجابهم مـن أمهـات فـوق سـن

الخامسة والثلاثين، ومن الافتراضات التي تفسر هذه العلاقة إن المرأة الأكبر عمراً أكثر قدرة على الاحتفاظ بالجنين المصاب واستمرار الحمل من المـــرأة الأصغر عمراً على اعتبار إن المرأة الأصغر عمراً يحـــدث لهـــا إجهـــاض طبيعي.

2 ـــ متلازمة كلينفلتر Klinefelter Syndrome:

وتحدث نتيجة وجود كروموسوم جنسي x زائد في الذكر فيصبح تركيبه الكروموسومي xxy، ومن الأعراض التي تظهر علـــى الشـــخص المصـــاب ظهور صفات جسمية أنثوية مثل الزيادة في حجم الأثداء وضمور الأعضـــاء التناسلية الذكرية، وبخاصة الخصيتين، ويكون الفرد ذكرا عقيماً.

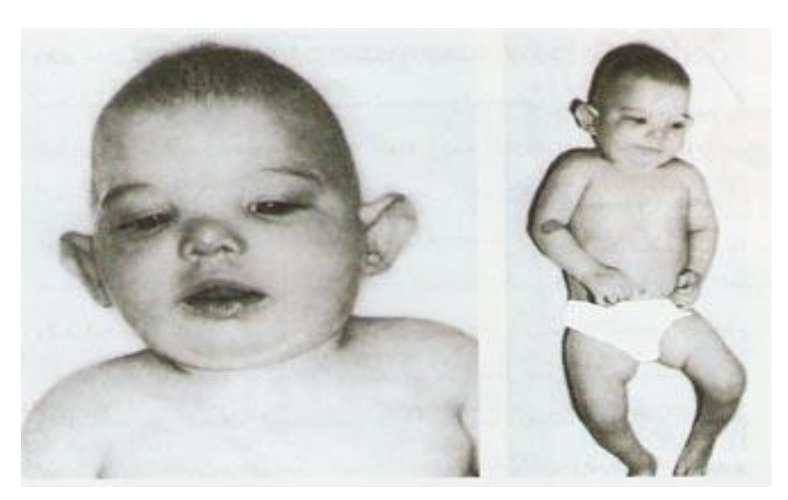
3 ـــ متلازمة تيرنر Turner Syndrome:

وتحدث بسبب عدم انفصال زوج الكروموسومات الجنسية لـــدى الأم أو الأب في أثناء الانقسام المنصف، لذا يكون التركيب الكروموســـومي للفـــرد المصاب بهذه الحالة xo ، أما أعراض الإصابة فتكون قصر القامة، وعنـــق متضخمة وعدم نضج الأعضاء التناسلية في مرحلة المراهقة، وتكون الفتـــاة عقيمة وعادة يكون الأفراد المصابون بالمرض ذو ذكاء طبيعي.

ثانياً: الاختلالات المرتبطة بتركيب الكروموسوم:

ومن أمثلتها الحالة التي تسمى بكاء الهر. وتحدث هـــذه الحالـــة نتيجـــة الحذف في الكروموسوم رقم (5)، ويتميز الطفل المصـــاب بمجموعـــة مـــن الأعراض مثل صغر حجم الرأس وكبر المسافة بين العينين (الشكل المقابل)،

كما يتميز بصوت بكاء يشبه مواء القطة، ويعاني من تخلف عقلي، ويمـــوت الطفل المصاب في المراحل المبكرة من الطفولة.



طفل مصاب بمرض بكاء المهر

2- اختلالات مرتبطة بالطفرات الجينية:

تعرفت سابقاً بعض الأمراض الناتجة عن طفرات جينية مثل التلاســـيميا ومرض نزف الدم ومرض تاي ساكس، **ومن الأمراض الأخرى:**

أ ـــ مرض فينيل كيتونيوريا (Phenyl ketonuria (PKU:

ويحكم هذا المرض أليلات متنحية لجين معين يسبب عدم إنتاج الإنـــزيم اللازم لتحويل الحمض الأميني، فينيل ألانين إلى الحمض الأميني تايروسين، لذا ترتفع نسبة مركبات الفينيل في الدم مسببة تخلفاً عقلياً حـــاداً غيـــر قابـــل للشفاء في الأطفال المصابين به، لذلك لابد من فحص بول ودم الأطفال حديثي

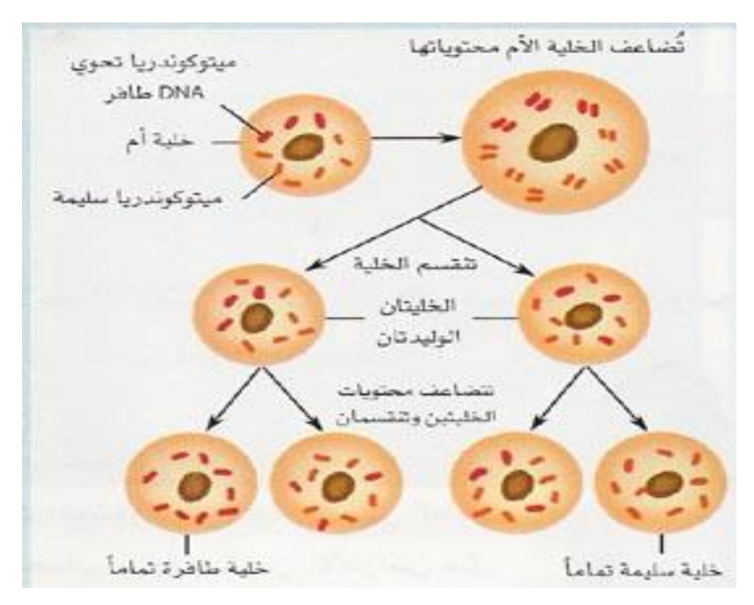
الولادة للكشف عن وجود الحمض الأميني فينيل الأنين لبدء علاجهم في حالة الإصابة بتقليل الحمض الأميني فينيل الأنين في الغذاء.

ب ــ مرض الفوال (Primaquine Sensitivity (Favism:

وهو نوع من أمراض فقر الدم Hemolytic anemia يحكمه ألــيلات متنحية لجين معين مرتبط بالكروموسوم الجنسي x مسبباً عدم تكون إنــزيم الجلوكوز ــ 6 ــ فوسفات دي هيدروجينيز اللازم للعمليات الأيضــية فــي خلايا الدم الحمراء، وعند تناول الفول الأخضر أو استنشاق حبوب اللقــاح أو تناول بعض أنواع العقاقير الطبية تتحلل خلايا الدم الحمراء ويطرأ هبوط حاد في هيموجلوبين الدم مما قد يسبب الوفاة.

إن الطفرات التي تحدث في DNA الموجود في عضية الميتوكوندريا ينتج عنها تغيرات تسهم أو تتسبب بصورة مباشرة فــي أحــداث مجموعــة مــن الاضطرابات ناتجة عن فقد إنزيمات لها دور في إنتاج الطاقة فــي الجســم، وبالتالي تفقد بعض الخلايا حيويتها، وبخاصة في الأنسجة العصبية والقلــب والعضلات الهيكلية والكليتين. وقد حاز هذا الموضوع على اهتمام العلمــاء، لأنه يختلف عن توارث الجينات المحمولة على الكروموسومات الموجودة في النواة، ويتم توارث الجينات الموجودة (DNA في الميتوكوندريا) من الأم فقط عبر الميتوكوندريا الموجودة في البويضة، ولا يسهم الحيوان المنــوي بــأي منها، وبعد تكون اللاقحة فإن الانقسامات المتساوية المتتالية تكون جميع خلايا

الجسم، وقد تحدث الطفرات تلقائياً في البويضة أو في أثناء النمو الجنيني، وقد تكون موروثة من الأم، ولكن تتوزع الميتوكوندريا التي تحــوي DNA بـــه طفرات على نحو غير متساو لذلك قد يرث بعض الأبناء مقداراً أكبـــر مـــن DNA الطافر، وتكون أعراض المريض لديهم أسوأ مـــن أمهـــاتهم، ويعتقـــد العلماء أن هناك عدد كبير من الأمراض الوراثية تنتقل عـــن طريـــق هـــذه الطفرات من مثل التهاب الشبكية الصباغي، ومـــرض الســـكري، ومـــرض الزهايمر.



طفرات حدثت في DNA الموجود في الميتوكوندريا

ثانياً: الوراثة وتحسين الإنتاج النباتي والحيواني

لعلك شاهدت عبر شاشة التلفزيون أو سمعت عن الخيول العربية وسماتها المميزة من حيث شكل الجسم، وسرعة العدو، وأهمية الحفاظ على السلالات النقية منها، فقد عمد الإنسان إلى إكثار الأنواع النباتية والحيوانية ذات الصفات المرغوبة وتحسين جودتها عبر العصور على الرغم من عدم معرفته بقوانين الوراثة. وقد اتجه المزارعون ومربو الماشية إلى استخدام علم الوراثة لتحسين الإنتاج وزيادة كميته، وذلك من خلال طرق عدة منها: الانتخاب والتلقيح الداخلي والتلقيح الخلطي والطفرات الصناعية.

الانتخاب Selection:

وهو نوعان الانتخاب الطبيعي، ويسير في اتجاه الملاءمة للبيئة الجديدة وذلك بحدوث تغيرات على أفراد النوع الواحد، فيتجمع في هذا النوع الصفات المرغوبة، ويؤدي تراكم هذه التغيرات مع استمرارية توارثها عبر الأجيال إلى نشوء نوع جديد. أما الانتخاب الصناعي فيتم فيه اختيار أفراد تحمل صفات مرغوبة وعزلها، وإجراء التزاوج بينها لإكثار وإنتاج سلالات نقية منها، ومن التجارب الناجحة إنتاج صنف من القمح الذي يتميز بوفرة الإنتاج ومقاومته لبعض الأمراض الفطرية.

التلقيح الداخلي Inbreeding:

درست سابقاً التلقيح الذاتي في النباتات الزهرية، وهو نوع من التلقيح الداخلي يتم إجراء تزاوج بين أفراد متشابهة في تركيبها الجيني، وباستمرار هذا التزاوج تنتج أفراد متماثلة التركيب الجيني نقية الصفة.

التلقيح الخلطي أو التهجين

Cross breeding or Hybridization:

وتستخدم هذه الطريقة لإنتاج سلالات تحمل صفات وراثية مرغوبة من مثل إنتاج أبقار تتميز بوفرة إنتاج الحليب واللحم من آباء يحمل بعضها صفة وفرة اللحم وبعضها الآخر وفرة إنتاج الحليب، وتفوق الأفراد الناتجة عن التهجين آباءها في صفاتها الإنتاجية وهذا يسمى قوة الهجين Hybrid vigor، وقد تم في دولة الإمارات إنتاج فرد خليط من الجمل واللاما سمي الكاما (كما هو مبين بالشكل أدناه).

ويتبع التلقيح الخلطي تلقيح داخلي في النبات لإنتاج سلالات نقية من الصفات المرغوبة والتخلص من الصفات غير المرغوبة.



حيوان الكاما

الطفرات mutation:

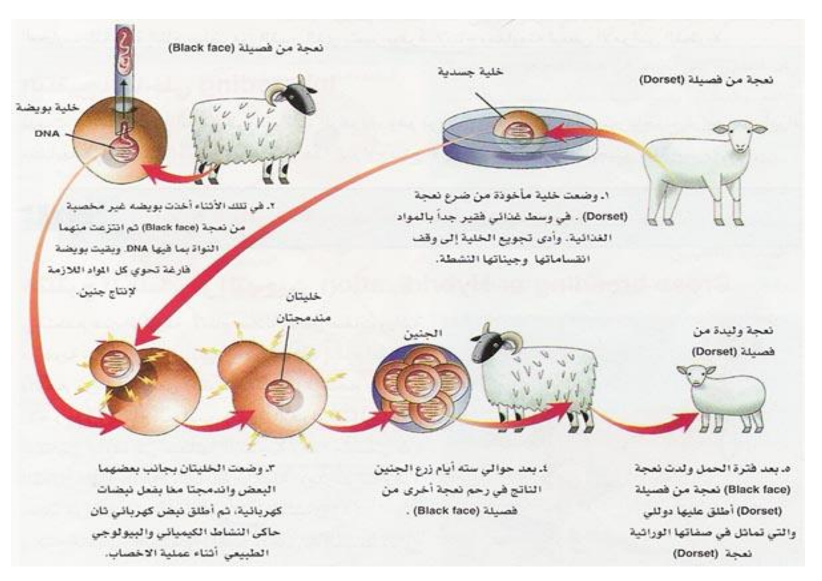
استغل المزارعون ومربو الماشية الطفرات الطبيعية المفيدة وإكثارها لتحسين الإنتاج النباتي والحيواني مثال ذلك ثمار العنب دون بذور، وسلالة انكون للأغنام (انظر الشكل المقابل)، كما استخدم الإنسان مسببات الطفرة لإنتاج صفات جيدة وإكثارها كما في إنتاج أنواع مفيدة من البكتيريا لإنتاج عقاقير طبية.



سلالة أنكون قصيرة الأرجل في الأغنام

الاستنساخ Cloning:

درست سابقاً استزراع الأنسجة النباتية وعرفت مدى أهميتها الاقتصادية في إكثار أنواع جيدة من النباتات، كما تستخدم تقنيات مختلفة لاستنساخ الحيوانات منها تقنية النقل النووي. أنظر للشكل التالي ثم أجب عن الأسئلة التي تليه:



خطوات الاستنساخ بتقنية النقل النووي

1 ــ كم عدد المجموعات الكروموسومية في كل من خلية الضرع وخلية البويضة؟

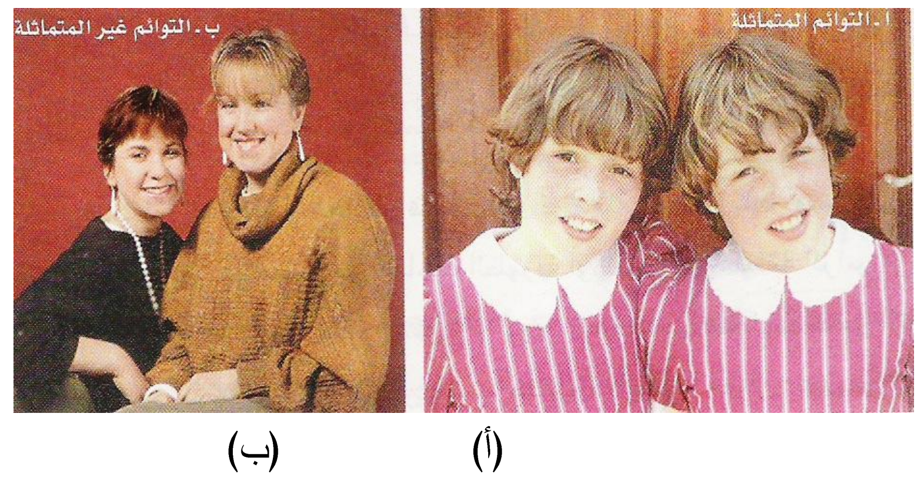
2 ــ ما المثير الطبيعي للبويضة لتبدأ بالتشكل؟

يجري العلماء تجارب لاستنساخ الأنواع النادرة من الحيوانات المهــددة بالانقراض من مثل دب الباندا.

التوائم Twins:

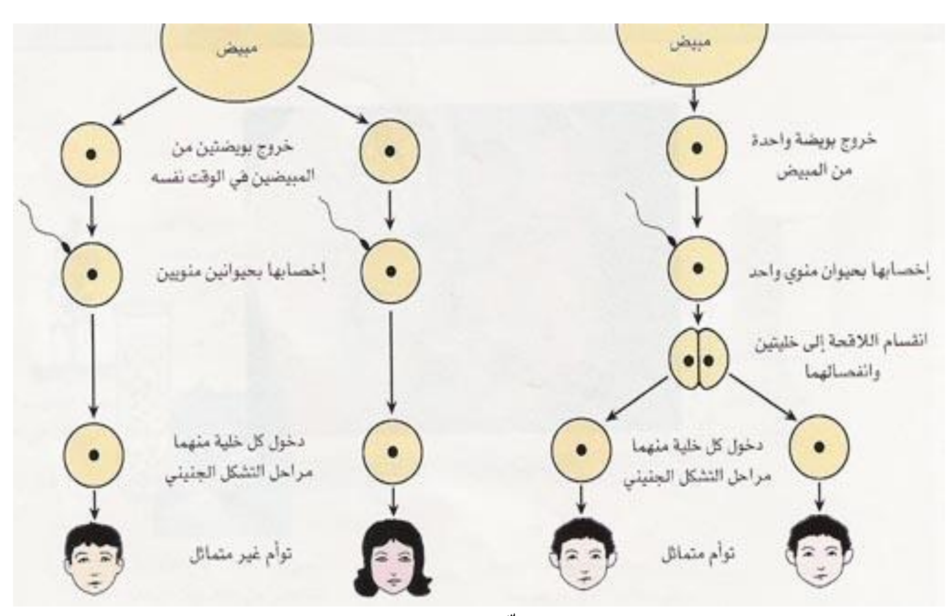
أي من الفتاتين في الشكل المقابل متطابقتان تماماً؟ بالطبع الفتاتـــان فـــي الشكل (أ)، فكل واحدة منهما صورة طبق الأصل للأخرى ويسمى ذلك التوائم المتماثلة (twins Identical)، بينما الفتاتان في الصورة (ب) فهي لتـــوئمتين غير متطابقتين ولذا تسمى بالتوائم غير المتماثلة (Non – identical twins)

لذا تختلفان في بعض الصفات ويتشابهان في أخرى. (حاول أن تلحظ أوجــه التشابه والاختلاف بين نوعي التوائم في الصورتين المقابلتين)



(ب) (أ)

التوائم: المتماثلة وغير المتماثلة



كيفية تكوّن التوائم

- ما السبب الكامن وراء تماثل التوأم المتماثل؟ وكيف يتم تكوينهما؟
- كم عدد البويضات الخارجة من المبايض في الحالتين؟
- كم عدد الحيوانات المنوية التي أخصبت البويضة في الحالتين؟
- أي من اللاقحتين انفصلت إلى خليتين؟
- أي من الطفلين الناتجين مختلف الشكل؟

من المؤكد انك توصلت إلى أن التوائم المتشابهة تنتج من بويضة واحـــدة أخصبت بحيوان منوي واحد وهما متماثلان لان جيناتهما متطابقة تماما، ولكن بعض الصفات تتأثر بالوراثة والبيئة معا كالوزن والشخصية.

ماذا يحدث إذا لم تنفصل الخليتان في التوائم المتماثلة انفصالاً تاماً، ونمت كل خلية وكونت جنيناً ؟ ينتج حينئذ فردان متصلان من الناحية الظهريـــة أو البطنية أو منطقة الرأس أو أي منطقة أخـــرى وهـــو مـــا يســـمى التـــوائم السيامية Siames twins وقد تنجح عملية فصلهما بفضـــل التقـــدم العلمـــي والتقني. (الشكل المبين)



التوائم السيامية

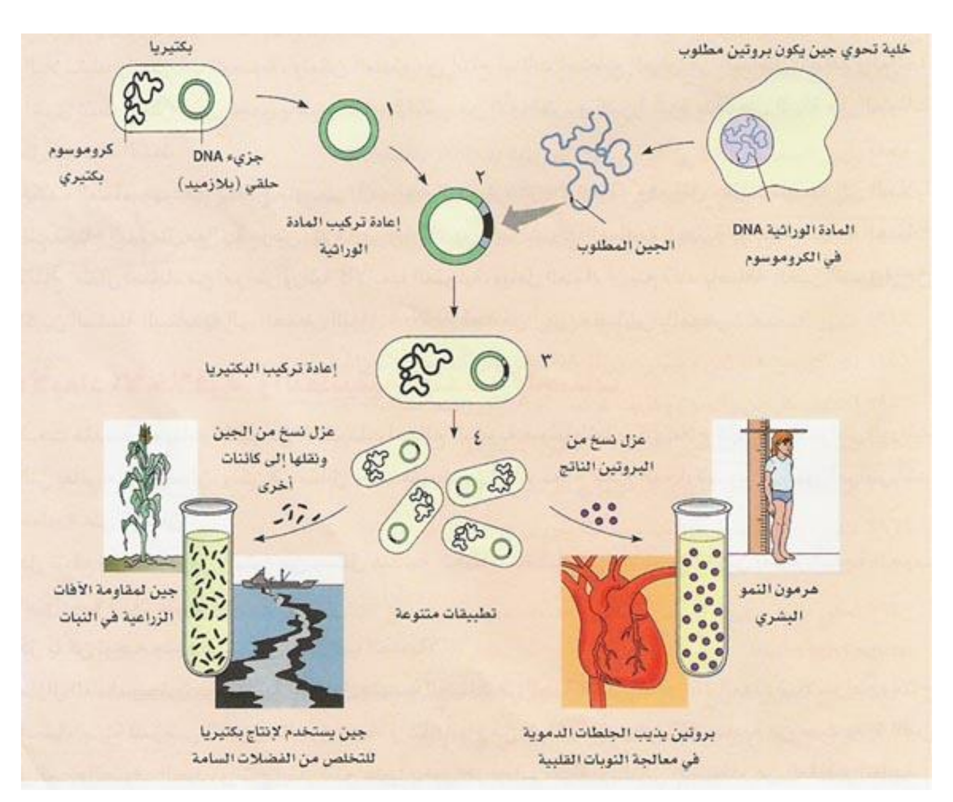
أما التوائم غير المتماثلة فتنتج عن بويضتين أخصب كل منهما حيوان منوي مستقل، كل بويضة مخصبة انغرست بجدار الرحم بمشيمة مستقلة عن الأخرى ... أما التوائم المتماثلة فيشتركان في مشيمة واحدة. وقد استخدم الأطباء الاستنساخ بتقنية التوأمة الجينية وذلك بفصل الخليتين الناتجتين عن انقسام اللاقحة في أثناء مرحلة التفلج لإنتاج التوائم المتماثلة.

ثالثاً: هندسة الجينات

شهدت العقود الأخيرة من القرن العشرين ثورات علمية أحدثت تغييرا جوهريا في الحياة البشرية، ويأتي على قمة هذه الثورات هندسة الجينات Genetic Engineering التي ترتبط بمجموعة من التجارب البيولوجية والتي تشمل التحكم بالجينات Genetic manipulation والاستنساخ الحيوي Cloning. وتعنى هندسة الجينات بدراسة تغيير الجينات عن طريق إضافة جين أو مجموعة جينات أو تعطيلها في المادة الوراثية للكائن الحي، وذلك لإنتاج صفات مرغوب فيها أو استبعاد صفات غير مرغوب فيها.

آلية هندسة الجينات:

انظر للشكل التالي الذي يوضح خطوات تكوين تراكيب جينية جديدة بهدف الحصول على بروتين معين.



آلية هندسة الجينات

1 ـ عزل البلازميد من الخلية البكتيرية، وDNA الخلية الحيوانية الذي يحوي الجين المطلوب لإنتاج هرمون على سبيل المثال.

2 ـ قطع كل من البلازميد وDNA الخلية الحيوانية بوساطة أنزيم القطع، ثم تدمج قطعة DNA التي تحوي الجين المطلوب في البلازميد بوساطة إنزيم الربط وتكوين تركيب جيني جديد.

3 ـ إعادة البلازميد إلى الخلية البكتيرية.

4 ـ زراعة الخلية البكتيرية في وسط غذائي لإكثارها او استنساخها، لإنتاج خلايا بكتيرية تحوي الجين المطلوب.

5 ـ عزل الخلايا البكتيرية التي يحتوي البلازميد فيها على الجين المطلوب وإكثارها.

تطبيقات هندسة الجينات:

الهندسة الجينية أداة تعتمد على مادة الوراثة لإنتاج مواد تستخدم في مجالات الطب والصيدلة والزراعة والصناعة والأمن الغذائي وتلوث البيئة، فقد تمكن العلماء من تحويل بعض الحيوانات والبكتيريا إلى مصانع بيولوجية لإنتاج كثير من البروتينات كالأنزيمات، المضادات الحيوية، الهرمونات كالأنسولين وهرمون النمو البشري ولقاحات وأمصال ضد الأمراض الفيروسية كالانترفيرون، كما تم إنتاج كثير من المنتجات الصناعية كالمطاط والبلاستيك والمذيبات العضوية، وتمكن العلماء من إنتاج نباتات تستطيع العيش في المناطق الجافة والمالحة وأخرى تثبت النيتروجين الجوي وأخرى مقاومة لكثير من الأمراض، وبكتيريا تقوم بتخليص البيئة من الملوثات مثل مخلفات النفط.

ويكثف العلماء جهودهم لإنجاح ما يسمى بالمعالجة الجينية Gene therapy وهو نقل جينات طبيعية إلى الخلايا التي تحتاج إليها مثل معالجة مرض التزهايمر وباركنسون. كما تشترك المعالجة الجينية مع تقنية هندسة الجينات لإنتاج أطفال أصحاء من أمراض وراثية كالأنيميا المنجلية، ويأمل العلماء أن يتم ذلك بإضافة الجين المسؤول عن تكوين سلسلة الببتايدية إلى الحمض النووي DNA للاقحة من أبوين مصابين بالمرض.

الأبعاد الأخلاقية والتطبيقية لهندسة الجينات:

قدمت هندسة الجينات الكثير من التطبيقات لصالح البشرية فبوساطتها يمكن علاج كثير من الأمراض الوراثية التي يعاني منها الإنسان، ولكن في مقابل ذلك: هل يضمن البشر نجاح جميع المحاولات وعدم ظهور أمراض اشد خطورة على الإنسان؟

هل تتوقع بان هناك من البشر من يستغل هندسة الجينات للقضاء على الآخرين؟ أليس تطوير أسلحة الحرب البيولوجية دليلاً على ذلك. هل يمكن توجيه البشر إلى الجوانب السليمة؟

مازال العلماء يبحثون في إمكانية استغلال هندسة الجينات في الحفاظ على الحيوانات المهددة بالانقراض وإنتاج أعضاء بديلة للمرضى الذين يحتاجون إليها، وإكثار أنواع من الماشية لأهميتها الاقتصادية من حيث وفرة اللبن واللحم والصوف الجيد، وإنتاج أبقار تنتج حليباً يحوي هرمونات معينة، وبالتالي الاستغناء عن العقاقير الطبية. لذلك لا بد من التنظيم والسيطرة على مراكز الأبحاث التي تعمل في الهندسة الجينية وذلك من خلال وجود قوانين تسنها الدول والمؤسسات ضمن أطر دينية واجتماعية وسياسية.

القفزات والثورات العلمية التي كان لها الفضل في منشأ وتطور الهندسة الوراثية، وكذلك بعض الإنجازات التي كانت بعيدة حتى عن الخيال:

1866 : أجرى جريجور مندل تجاربه على نبات البازلاء مــن خــلال عمليات التهجين وتوصل إلى قانوني السيادة التامة ولكن نتائج تجاربه لم تنتشر.

1900 : أعاد كل من دي فريز وباتسون وآخرون اكتشاف قوانين مندل في علم الوراثة وتم نشرها في دورية تصدرها جمعية محليــة في النمسا.

1903 : افتراض ساتون أن الجينات تقع على الكروموسومات.

1910 : اثبت تجارب مورجان أن الجينات تقع على الكروموسومات.

1911 : اشتق جوهانسن المصطلح العلمي جين Gene.

1922 : اعــد مورجــان أول خريطــة للجينــات الموجــودة علــى الكروموسومات حشرة ذبابة الفاكهة.

1928 : بداية تجارب التحول الوراثي Genetic Transformation في البكتيريا، وتعتبر هذه التجارب حجــر الأســاس للهندســة الوراثية في صورتها الحديثة.

1933 : نشر أول قصة خيال علمي عن الهندسة الوراثيــة Adlous Huxlys Brave New World

1938 : ظهور المصطلح العلمي البيولوجية الجزيئيــة Molecular Biology

1943 : ظهور نظرية (لكل أنزيم جين خاص) التي ربطت بين الكيمياء الحيوية وعلم الوراثة.

1944 : أثبتت كل من افري وكلود ومكارتي أن الجينات تتركب من الحمض النووي الرايبوزي المنقوص الأكسجين DNA.

1948 : ظهور المصطلح العلمي الطب الجزيئي Molecular Medicine

1952 : أكد كل من هيرشي وشيس دور DNA في نقل الصفات الوراثية.

1953 : اكتشف كل من واطسون وكريك تركيب DNA ووضعا نموذجا له.

1958 : تحديد تتابع الأحماض الأمينية لبروتين الأنسولين

1960 : اكتشاف الحمض النووي الرايبوزي الرسول m RNA

1966 : فك رموز الشيفرة الوراثية بوساطة خوران ومارشال نيرينبرج.

1967 : اكتشاف أنزيمات الربط LIGASE

1970 : تمكن وارنر اربير، ودانيل ناثاس وهاملتون سميث من اكتشاف أول أنزيم محدد (قص) خاص Restriction Enzyme

1971 : تمكن كوهين وببير من وضع أساليب أولية لاعادة اتحاد المادة الوراثية Recombinant DNA.

1973 : عزل أول جين وهو الجين المسؤول عن إنتاج الأنسولين.

بداية التقنية الحياتية الحديثة Modern Biotechnology

1978 : إنتاج الأنسولين البشري من البكتيريا.

اكتشاف طرق لتحديد تتابع الشيفرة الوراثية.

1983 : نجاح الجمع بين جنس الماعز والخروف وظهور ما يسمى بالعنزوف.

أول محاولة ناجحة لنقل الجينات إلى نبات. ظهور المصطلح العلمي (البيولوجيا الجزيئية النباتية) Plant Molecular Biology

1985 : اكتشاف البصمة الجينية بوساطة اليك جيفيرس.

1986 : إنتاج خنزير معدل وراثيا يحمل جين هرمون النمو البشري.

1987 : استخدم البصمة الجينية كدليل جنائي في المحاكم الأمريكية.

1989 : عزل الجين المسؤول عن مرض التليف الحوصلي Cystic Fibrosis بوساطة لاب شي تسي وفرانسين كولن. تمكن ستيفن روسينيرج من تصميم أول نظام لنقل الجينات في الإنسان. بداية علاج الأمراض الوراثية بالجينات Gene Therapy

1993 : عزل الجين المسؤول عن مرض هنتيجتون Hunttington Disease

1994 : ظهور سلاح الجينات الانتحارية كعلاج للسرطان.

إنتاج أرز مقاوم للآفات والأمراض أطلق عليه (الأرز السوبر).

1995 : العلاج الجيني لبقع الجلد الوراثي.

تصنيع هرمون الغدة النخامية الذي يعمل على تنشيط التبويض كعلاج للعقم.

1996 : ولادة أول نعجة مستنسخة بتقنية النقل النووي من خلية جسدية.

الاستشارة الوراثية

كثيراً ما نرى من حولنا ، أو نسمع من أقراننا ، أن فلانة ولـــدت طفــلاً مشوهاً، وأن الطبيب قال لها أن هناك احتمال لتكرر هذا التشوه أو المـــرض في الأولاد القادمين ... ثم نسمع ومن العامة أيضاً ، أن السبب كـــان بســـبب تقارب الزوجين ... فهل هذا صحيح ؟... وما هي هذه الأمراض التي تسمى بالوراثية؟ كيف تنتقل من جيل الى آخر ؟... وكيف يتم كشـــفها وتشخيصـــها مبكراً ؟ ...وهل الوقاية من حدوثها ممكنة؟

ما الأمراض الوراثية؟

الأمراض الوراثية: هي مجموعة كبيرة من الامراض ، تحدث نتيجة خلل في واحدة أو أكثر من المورثـــات Genes المحمولـــة علـــى الصـــبغيات Chromosomes، هذه الصبغيات الموجودة ضمن نواة كل خلية من خلايـــا جسمنا. هذه المورثات هي المسؤولة وبآلية شديدة التعقيد ، عن نقل الصـــفات الوراثية من جيل الى آخر ، وكذلك نقل الصفات الوراثية الأدق داخل العائلة الواحدة .

ولذلك فان أي خلل في هذه المورثات وبأي ســـبب كـــان (وهـــو غيـــر معروف، وما أظنه سيعرف يوماً) سيؤدي الى تشوه في عضو أو جزء مـــن عضو أو خلل في وظيفة ذلك العضو أو الجزء من العضو .

أما التشوهات الخلقية : هي تخلق غير طبيعي لعضو أو جـــزء مـــن عضو مما يؤدي الى خلل في وظيفة ذلك العضو أو الجزء مـــن العضـــو ،

والسبب إما أن يكون وراثياً أو بسبب آخر غير وراثي : كاصابة الام الحامل ببعض الامراض أثناء الحمل ، أو تعرضها الى للأشعة ، أو تناولها لــبعض الأدوية، أن معارفنا بهذه الأمراض الوراثية وطرق تشخيصها قد تطور كثيرا في العقود الأخيرةً ، فما نعرفه اليوم يعد أفضل بكثير من معرفة من سبقنا من الأجيال ، لكنه قطعا سيكون قليلاً اذا ما قورن بما سيعرفه من سيأتي من بعدنا ، وهكذا هي المعارف البشرية كلها ، كل جيل يزيح اللثام عن علم أو جــزء من علم من ملكوت الله وعلمه ، هذا العلم البشري والتقدم المعرفي والتطــور الانساني سيبقى ومهما بلغ ، أقل بكثير من نقطة في بحر علــم الله ســبحانه وتعالى ، وهكذا الى أن يرث الله الأرض ومن عليها ... سبحانه .

ماذا نعني بالاستشارة الوراثية؟

هي استشارة طبية عند طبيب اختصاصي بالأمراض الوراثيــة ، وذلــك للإجابة على السؤال التالي : ما هي احتمالات أن ألد طفلاً مشوهاً (أي يحمل تشوهاً خلقياً Malformation)، أو طفلاً يحمل مرضاً وراثيــاً خطيــراً أو مقعداً .

الغاية اذن من الاستشارة الوراثية : هي تحديد نسبة ولادة طفــل مشــوه أويحمل مرضا وراثياً مقعداً ، تجعل من هذا الجنين بعد ولادته عالــة علــى نفسه وأهله ومجتمعه ، ثم التشخيص المبكر وقبل الولادة للتأكد مــن اصــابة الجنين ، ، يهدف هذا التشخيص المبكر الى امكانية التخلص من الجنين قبــل مولده .

لمن يوصى بإجراء هذه الاستشارة الوراثية؟

تطلب الاستشارة الوراثية غالباً في احدى الحالات الثلاث :

1) عروسان مقبلان على الزواج : وعلما أن في عائلة أحدهما أو كليهما، أمرضاً وراثية خطيرة ، أو حالات متكررة من التشوهات الخلقيـــة، فأتيا قبل الزواج يسألان عن احتمال حدوث مثل هذه الاصابات فـــي ذريتهما .

2) عروسان ومن عائلة واحدة مقبلان على الزواج : أقبلا يستعلمان عن احتمال أن تظهر في ذريتهما ، أمراض وراثية خطيرة ، أو حـــالات من التشوهات الخلقية .

3) زوجان سعيدان : لكن الله سبحانه امتحنهما ، فرزقهما طفلاً مشوهاً ، أو طفلاً يحمل مرضاً وراثياً ، فجاءا يستفسران عن احتمالات تكرار نفس الاصابة في الحمول اللاحقة .

4) زوجان سعيدان أيضاً : لكن الزوجة المســكينة ، تكـــررت عنـــدها الاسقاطات التلقائية) Abortions أي اسقاطات دون سبب واضح) ، فجاءت تستفهم ان كانت تحمل خللاً وراثياً يقف وراء هـــذه الحالـــة عندها .

ماهي الوسائل... والمراحل... المساعدة على الوصول الى جواب

يقوم الطبيب بإجراء دراسة مستفيضة ، ثم فحـــص ســـريري كامـــل ، مستعيناً ببعض الوسائل التشخيصية الحديثة **وذلك بالتسلسل التالي :**

- **أولاً** : استجواب مفصل للعروسين او الزوجين : عمرهما ، طوليهما ، وزنيهما ، صلة القرابة بينهما ان وجدت ودرجتها ، أمراضاً أصابتهما ، أمراضا أو حالات من الاعاقة في عائلتيهما ، وأسئلة أخرى بحسب كل حالة . ويكون هذا الاستجواب دقيقاً ومفصلاً وكافياً لاعطاء فكرة واضحة عن احتمال أو عدم أحتمال حدوث الاصابات المفتش عنها ، يتبعه فحص سريري لكلا العروسين أو الزوجين .
- **ثانياً** : اذا ما تم اكتشاف مرض ما يمكن أن ينتقل وراثياً في العائلة ، فباستطاعة أخصائي الوراثة أن يعطي احتمالات تكرارهذا المرض في الذرية والذراري القادمة ، وذلك في كثير من الحالات المرضية وليس كلها .
- **ثالثاً** : اذا ما رجح احتمال حصول اصابة ما ، وفي حال حصل الزواج والحمل، **فإن الزوجة الحامل ستخضع لمراقبة طبية دقيقة أثناء فترة الحمل وذلك:**

1) مراقبة الجنين بالصونار Echography أو Ultasound جنسه ، شكله ، نموه وتطوره ، ظهور تشوهات في اعضائه ، وذلك بشكل منتظم ودوري حتى نهاية الحمل .
2) إذا كان الاحتمال كبيراً في حدوث الاصابة بمرض وراثي خطير ، أو حصول مرض مشوه ، فلابد حينئذ من إجراء فحص آخر يكون مرافقاً ومعيناً للمراقبة بالصونار ، وهو: بزل السائل الأمنيوسي Amniocentesis ، وذلك حوالي الاسبوع السابع عشر من الحمل (الخامس عشر من التلقيح ... حيث يحسب عمر الحمل

عند اختصاصيي الولادة وفي العالم أجمع ، اعتباراً من آخر يــوم للطمث ، أي قبل اسبوعين تقريباً من الالقاح)، حيث تؤخذ عينة من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين ، وذلك بواسطة ابــرة طويــل ودقيقة ، وعبر جدار بطن الحامل ، وتجرى عليها دراسات معقــدة ومتطورة من سنة الى اخرى ، نشير الى بعض منها على ســبيل التقريب : جنس الجنين، و وخارطته الصبغية الوراثية ، فيعــرف وبدقة شديدة نوع الاصابة ، وشــدتها ، فيحــدد حينئــذ وبحســب المعارف العلمية الحالية ، درجة الاعاقــة الممكنــة ، أو درجــة الاصابة المتوقعة .

3) وهناك فحصان آخران اشد تعقيداً، سأشير اليهما فقط وهما : تنظير الجنين : Fetoscopy أي رؤية الجنين مباشرة ، وبواسطة منظار يدخل في عملية معقدة الى داخل السائل المحيط بــالجنين ، وهــذا المنظار يسمح بإجراء فحص دم الجنين وكذلك اجراء خزعة مــن جلده أو أحد أعضائه. وأما الفحص الثاني فهو : اجــراء خزعــة Biopsyلمكان اتصال الجنين بالمشيمة .Trophoblaste

هل من علاج لهذه الأمراض الوراثية؟

ليس باستطاعتنا حالياً علاج هذه الاصابات لاداخل الرحم ولا بعد الولادة ، ولذلك فإن العلاج الوحيد المقترح عند التشخيص المبكر يبقى هو الــتخلص من الجنين المصاب وذلك قبل مولده .

اذن ... اذا تأكد حدوث الاصابة بعد هذه المراقبة والدراسة ، يقترح على الابوين امكانية اجراء الاجهاض Abortion أي اسقاط الجنين قبل مولـــده : وفي هذا تفصيل علمي وأخلاقي وشرعي :

1) بهذه الوسائل السابقة الذكر، يمكننا حالياً أن نؤكد أو ننفـــي اصـــابة الجنين بمرض وراثي خطير أو تشوه شديد ، قبل الاســبوع الســابع عشر من الحمل (أي الخامس عشر من الالقاح).

2) في شريعتنا الغراء ، أباح الفقهاء اجهاض الجنين المشـــوه تشـــوهاً شديداً ، قبل مرور 120 يوماً تحسب من لحظة الالقـــاح : أي قبـــل (17) اسبوعا ويوماً واحداً من الالقاح ، وذلك اذا رغب الأبوان فـــي ذلك صدر ذلك عن المجمع الفقهي لرابطة العالم الاســـلامي (دورة جدة 15 رجب 1410 هجرية ، 10 فبراير 1990 ميلادية) ، وذلك استناداً الى حديث رسول الله صلى الله عليه وسلم في صحيح مســـلم: (ان أحدكم يجمع خلقه أربعين يوماً، ثم يكون في ذلك علقة مثل ذلك، ثم يكون في ذلك مضغة مثل ذلك، ثم يرسل الملك فينفخ فيه الـــروح. أي أن نفخ الروح يحدث في اليوم الـــ(120) بعد الالقاح .

3) أباح الفقهاء الاجهاض بعد هذه الفترة ، أي بعد مرور 120 يوما من الالقاح ، وذلك بشرط واحد : هو أن يكون في استمرار الحمل خطراً مؤكداً على الام ، فيضحى بالجنين لانقاذ حياة الام، وبغير هذا السبب لايجوز اسقاط الجنين بعد هذه الفترة لان ذلك يعد قتلاً لنفس بشرية قد نفخت فيها الروح .

هل من وقاية من الإصابة بهذه الأمراض الوراثية المشوهة؟

السبب الذي يؤدي إلى إصابة هذه المورثات الموجودة على الصبغيات والمسؤولة عن نقل الصفات والوظائف وتشكل الأعضاء ، لازال محجوباً عنا حتى الآن ، وليس لدينا الا اسلوب واحد للتقليل من نسبة هذه الاصابات ، وهو الا ندع هذه المورثات الحاملة للصفات الوراثية المريضة أن يجتمع بعضها الى بعض ، فكلما تفرق شملها أكثر قل احتمال حدوث الاصابة بهذه الامراض .

والعجيب أن افضل وسيلة لذلك أتى في قوله صلى الله عليه وسلم: (اغتربوا ولا تضووا)، أي انكحوا من الاباعد، حتى لاتقعوا في الامراض التي تضوي الابدان، أي تنهكها ببطء ، وفي هذا الحديث الشريف معجزة نبوية تعجب لها أكبر أستاذ فرنسي في الأمراض الوراثية هو البروفيسور MUNNICH Arnold من مشفىNECKER في باريس، حين أخبرته في أحد المؤتمرات بهذا الحديث عن رسولنا صلى الله عليه وسلم ، فتعجب الرجل ودهش ثم قال لي : أن له أصدقاء أطباء من احدى بلادنا العربية أعلموه أن 75% من الزيجات في هذا البلد تحدث بين الأقارب!!!... وتساءل الرجل : لماذا لاتطبقون هذه القاعدة العلمية الوقائية العجيبة في بلادكم؟ ...!!!

وأنا بدوري أتوجه بهذا السؤال الى أبناء أمتي الحبيبة وعلى امتداد وطننا الإسلامي الكبير... لماذا لا نباعد في الزواج ؟ ...لماذا مازال أكثر آبائنا يرون في ابنة العم أو العمة أو في ابنة الخال أو الخالة ، أفضل من يسعد أبناءهم؟!... يا أيها الناس جعلكم الله شعوباً وقبائل لتعارفوا ، فباعدوا ... باعدوا في الزواج قدر ما تستطيعون ، واغتربوا ولا تضووا.

الفصل الثالث

عمليات حيوية

بعض التطبيقات

التكنولوجية الحيوية في الوراثة

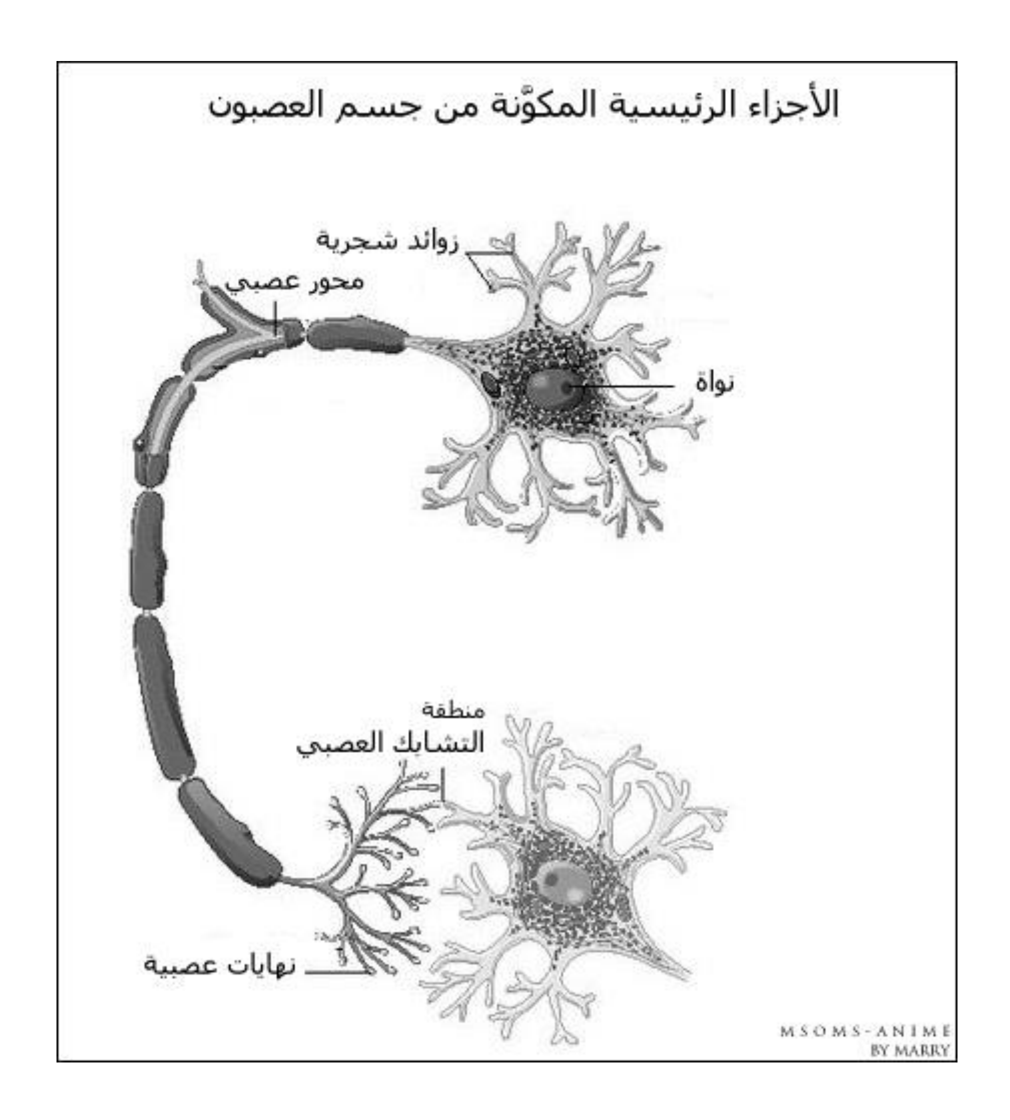
إذا تأملت كيفية إدراكك لعناصر البيئة ، إنك تراهـــا بعينيـــك وتســـمعها بإذنيك، وتدرك كثيراً من عناصرها باللمس والشـــم والتـــذوق، ويتبـــع هـــذا الإدراك استجابة منك فأنت تتحرك وتتكلم وتمسك بالأشياء.

وتتضمّن هذه العمليات وصول المعلومات للجهاز العصبي المركزي على شكل سيالات عصبية وتفسيرها والاستجابة لها بطرائق مختلفة . فكيف تُترجم بعض المؤثرات إلى سيالات عصبية ؟ كيف تنتقل هذه السيالات في الجســم لتحدث استجابات في أجزائه المختلفة ؟



يتكون الجهاز العصبي من عدد كبير من العصبونات (الخلايا العصبية) Neurons المختلفة في الشكل والحجم، ولكنها تشترك في أجزاء عدة : هي جسم العصبون والزوائد الشجرية والمحور والنهايات العصبية.

لاحظ الشكل...



عند تعرض العصبون لمؤثر ما تتولّد فيه سيالات عصبيّة تنتقل عبر محوره إلى عصبون آخر أو غدة أو خلية عضلية.

والسيال العصبي عبارة عن رسالة ذات طبيعة كهروكيميائيّة تُترجم المؤثرات المختلفة في الجسم كافة لإحداث استجابة معينة.

أن هناك 3 أنواع من الخلايا العصبية وهي وحيدة القطب, ذات القطبين، وعديدة الأقطاب وذلك حسب عدد المحاور الاسطوانية. أن المحور قد يبلغ طوله إلى متر و هو قليل التشعب وقطره ثابت.

آلية تكوين السيال العصبي:

يتكون السيال العصبي عند وصول مؤثّر يغيّر الجهد الكهربائي على جانبي غشاء العصبون.

وتتطلّب معرفة آلية تكوين السيال العصبي تعرّف طبيعة العصبون عندما يكون في حالة راحة ;أي قبل تكوّن السيال العصبي فيه والتغيرات التي تحدث عند تعرضه لمؤثّر معيّن .

- جهد الغشاء البلازمي وقت الراحة (جهد الراحة) Resting Membrane Potential:

يحاط العصبون بغشاء بلازمي يفصل مكونات السيتوبلازم عن السائل بين الخلوي المحيط به. وقد لوحظ أن تركيز الأيونات داخل العصبون يختلف عن تركيزها خارج العصبون فمثلاً تتركز أيونات الصوديوم Na^+ وأيونات الكلوريد Cl^- خارج العصبون , في حين تتركّز أيونات البوتاسيوم K^+ وبروتينات وأيونات أخرى كبيرة الحجم سالبة الشحنة داخل العصبون .

وعليه فإن اختلاف توزيع الأيونات داخل العصبون وخارجه يجعل الغشاء البلازمي في حالة استقطاب Polarized بمعنى أن داخل الغشاء البلازمي يكون سالباً مقارنة بخارجه.

ويؤدي هذا الاختلاف في التركيز إلى توليد فرق جهد كهربائي عبر الغشاء البلازمي ،ويسمى جهد الراحة resting potential وقد تم قياس فرق الجهد هذا باستخدام قطبين كهربائيين دقيقين microelectrodes على جانبي الغشاء البلازمي ووجد أنه يساوي −70 مليفولت. (mv)

هناك عوامل تساهم في جعل داخل العصبون سالباً مقارنة مع خارجه وهي:

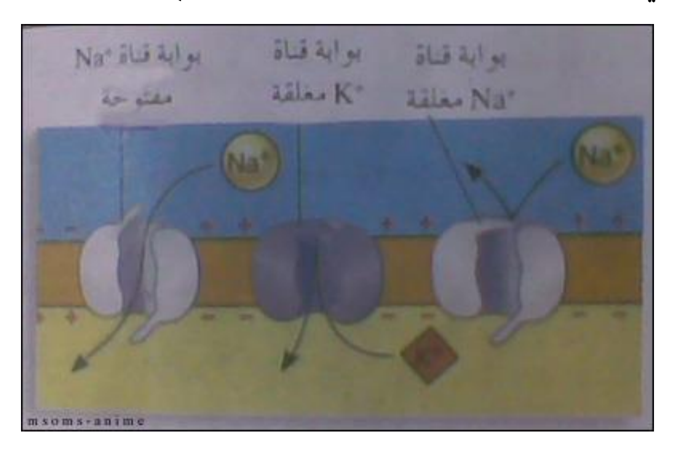
- النفاذية العالية للغشاء البلازمي لأيونات البوتاسيوم الموجبة نحو خارج العصبون , وقلة نفاذية هذا الغشاء لأيونات الصوديوم الموجبة وأيونات الكلوريد السالبة التي توجد خارج العصبون , جاعلة الداخل سالباً مقارنة مع خارجه.
- مضخة صوديوم – بوتاسيوم الموجودة في غشاء العصبون إذ تضخ ثلاثة أيونات صوديوم موجبة خارج العصبون مقابل ضخّ ايوني بوتاسيوم نحو الداخل . مما يجعل داخل العصبون سالباً مقارنة مع خارجه.

التغيرات التي تحدث عند وصول منبّه معيّن :

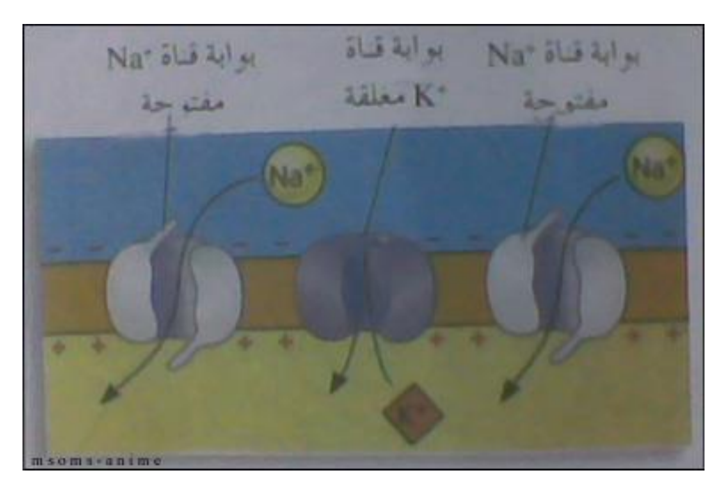
1) إزالة الاستقطاب Depolarization: تستجيب العصبونات للعديد من المنبهات مثل الضوء والمواد الكيميائيّة والحرارة . ولا يعني وصول منبّه معيّن للعصبون أنه سيستجيب له , إذ يجب أن تكون شدّة المنبه كافية لتغيّر حالة الاستقطاب في العصبون.

ويسمّى مستوى التنبيه الذي يحدث عنده تغيّر حالة الاستقطاب عتبة التنبيه threshold وهذه العتبة هي أقل شدّة للمنبه تلزم لفتح بوابات قنوات خاصة في الغشاء البلازمي للعصبون لتمرير أيونات الصوديوم إلى داخل العصبون .

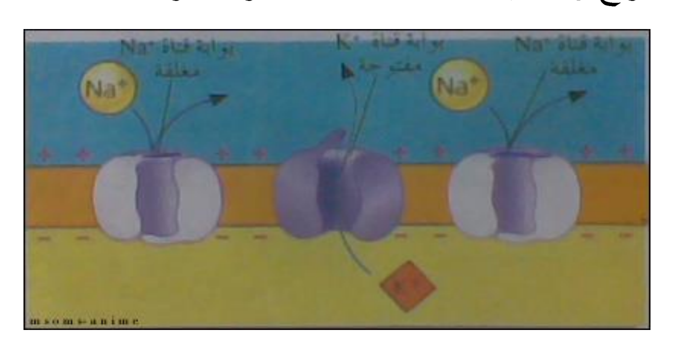
فعند التأثير بمنبه يساوي مستواه عتبة التنبيه أو أكثر تزداد نفاذية غشاء العصبون لأيونات الصوديوم في منطقة التنبيه , دون حدوث تغيّر في نفاذية أيونات البوتاسيوم، وهذا يعني دخول كميات كبيرة من الأيونات الموجبة التي تعادل الشحنات السالبة الموجودة في الداخل حتى يصل فرق الجهد على جانبي غشاء العصبون إلى صفر مما يؤدي إلى إزالة الاستقطاب.



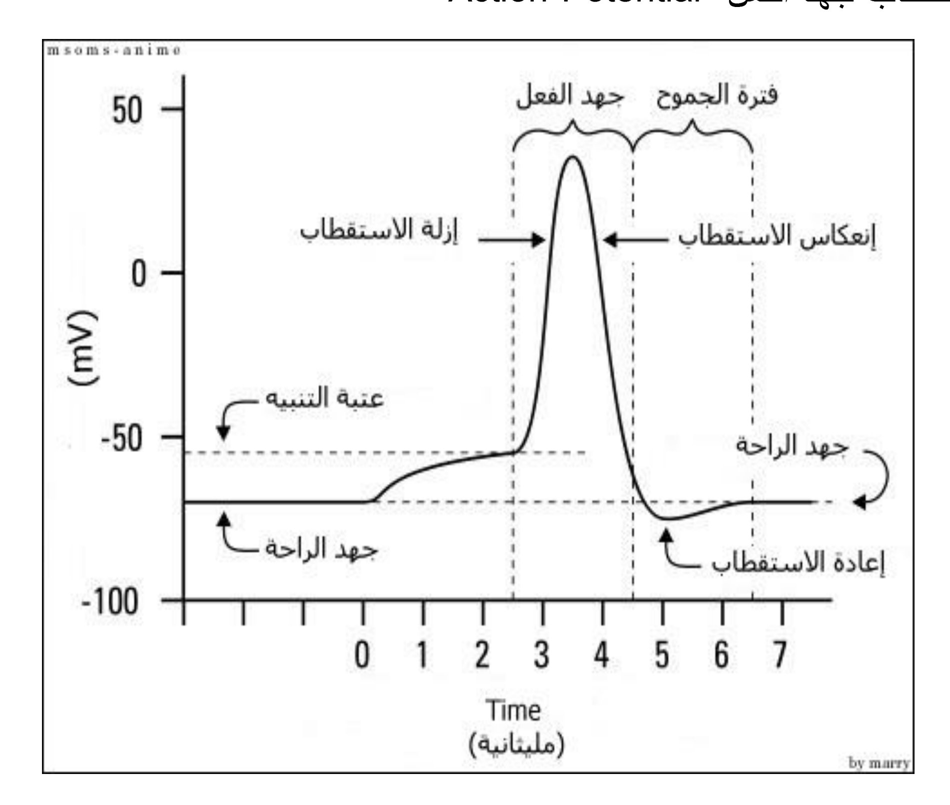
2) انعكاس الاستقطاب Reverse polarization : تستمر أيونات الصوديوم بالدخول إلى داخل العصبون بكميات تجعل داخل العصبون موجبا مقارنة مع الخارج الذي يصبح سالباً، مما يؤدّي إلى حالة انعكاس الاستقطاب مقارنة بما كان عليه في حالة الراحة, وقد يصل فرق الجهد إلى +30 مليفولت



3) إعادة الاستقطاب Repolarization: لا يستمرّ دخول أيونات الصوديوم إلى داخل العصبون , إذ تغلق بوابات قنوات الصوديوم تلقائياً وتفتح بوابات فنوات أيونات البوتاسيوم ,مما يؤدي إلى انتقال أيونات البوتاسيوم الموجبة نحو الخارج وهذا يجعل الداخل سالباً مرّة أخرى.



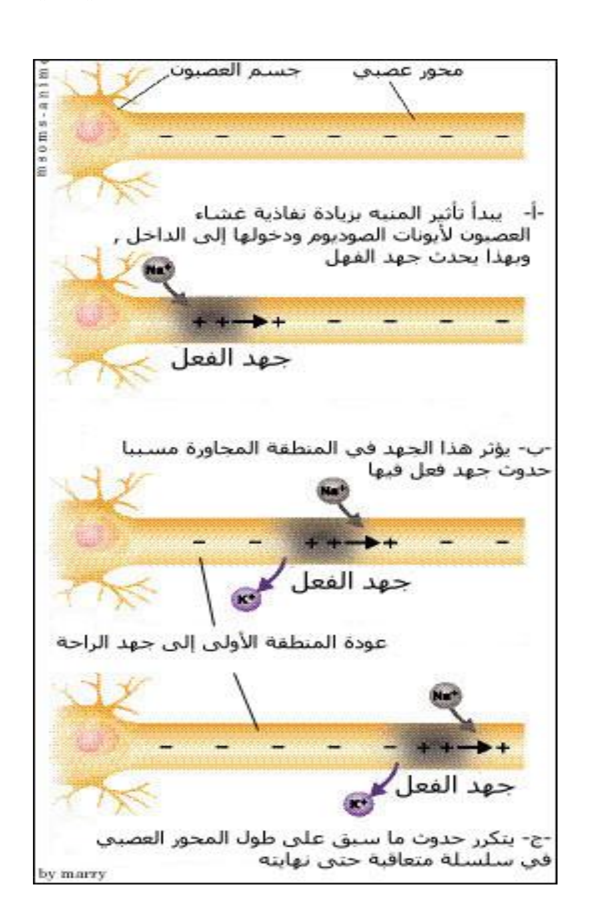
تسمى مراحل إزلة الاستقطاب ,وانعكاس الاستقطاب , وإعادة الاستقطاب جهد الفعل Action Potential



وينشأ السيال العصبي عندما ينتقل جهد الفعل بعيدا عن منطقة التنبيه , وتحتاج تلك المنطقة من غشاء العصبون إلى فترة تتروا‌ح بين 1–3 مليثانية , لا تستجيب فيها لأي مؤثر .

وتسمى هذه الفترة فترة الجموح refractory period يقوم في أثنائها العصبون بعملية نقل نشط لأيونات الصوديوم إلى خارج العصبون , وأيونات البوتاسيوم إلى داخله عبر مضخة صوديوم–بوتاسيوم لاستعادة حالة الاستقطاب.

لاحظ الشكل الذي يوضح آلية انتقال السيال العصبي في العصبون



انتقال السيال العصبي في منطقة التشابك العصبي

ينتقل السيال العصبي باتجاه واحد فقط . لأنه يمّر من عصبون إلى آخر عبر مناطق التشابك العصبي synapse، ويمثّل التشابك العصبي موقع اتصال بين عصبونين متجاورين ويتكون من:

أ -أزرار تشابكيّة synaptic buttons توجد في نهايات المحاور العصبيّة , وتحتوي على حويصلات تشابكية يوجد داخلها مواد كيميائيّة تسمى النواقل العصبيّة , neurotransmitters ويسمّى غشاء زر التشابكي الغشاء قبل التشابكي , ويحتوي على قنوات خاصة بأيونات الكالسيوم Ca التي توجد بتركيز عالي خارج العصبون.

ب -شق تشابكي synaptic cleft منطقة تفصل بين الغشاء قبل التشابكي لأحد الأزرار التشابيكيّة والغشاء بعد التشابكي لإحدى الزوائد الشجريّةأو جسم عصبون آخر.

ج -عصبون بعد تشابكي postsynaptic neuron يحتوي غشاؤه البلازمي على مستقبلات بروتينيّة خاصة بالنواقل العصبية.

التغيرات التي تعقب وصول سيال عصبي إلى الزر التشابكي

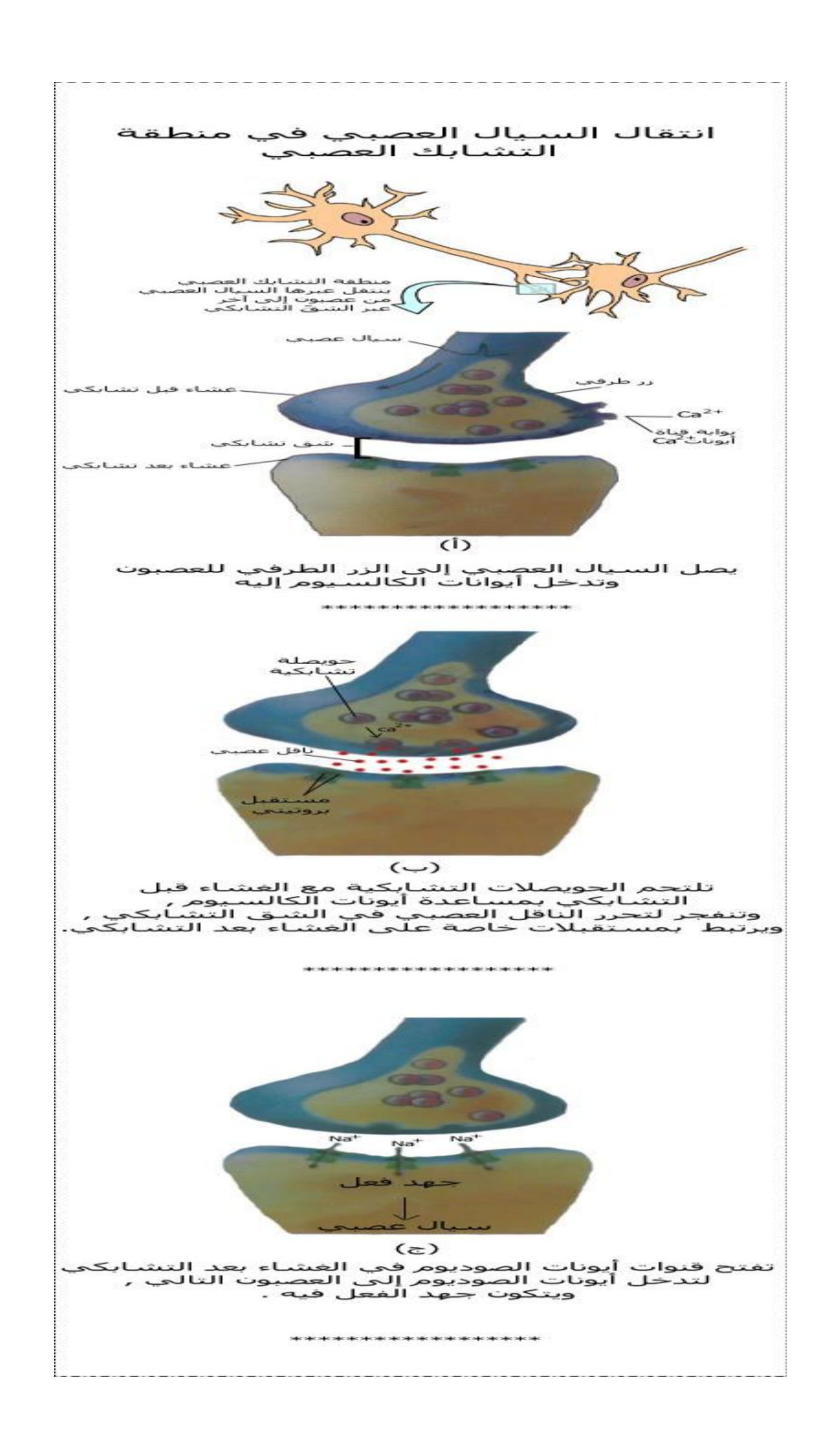
أ- يسبّب وصول السيال العصبي إلى الزر التشابكي زيادة نفاذية الغشاء قبل التشابكي لأيونات الكالسيوم,مما يؤدي إلى دخولها عبر قنوات خاصة .

ب- تساعد أيوانات الكالسيوم على التحام الحويصلات التشابكية بغشاء الزر التشابكي , فتنفجر هذه الحويصلات ,وتحرّر محتوياتها من الناقل العصبي في الشقّ التشابكي.

ج- يرتبط الناقل العصبي بمستقبلات خاصة على الغشاء بعد التشابكي.

د –تزداد نفاذية الغشاء بعد التشابكي لأيونات الصوديوم , مما يؤدي إلى دخولها , وتكوين جهد فعل في العصبون التالي.

هـــ –لا يدوم ارتباط الناقل العصبي بمستقبلاته , إذ تعمل آليات مختلفة في منطقة التشابك على تحطيمه بعد فترة قصيرة، فمثلاً الناقل العصبي أستيل كولين acetylcholine يحطّمه إنزيم أستيل كولين إستريز acetylcholinesterase إلى حمض الإثانويك (الخليك) وكولين، الذي ينتقل بواسطة النقل النشط إلى داخل الزر التشابكي لتكوين أستيل كولين من جديد.
لاحظ الشكل:



انتقال السيال العصبي في منطقة
التشابك العصبي
منطقة التشابك العصبي
ينتقل عبرها السيال العصبي
من عصبون إلى آخر
عبر الشق التشابكي
سيال عصبي
زر طرفي
غشاء قبل تشابكي
Ca^{2+}
بوابة قناة
أيونات Ca^{2+}
شق تشابكي
غشاء بعد تشابكي
(أ)
يصل السيال العصبي إلى الزر الطرفي للعصبون
وتدخل أيونات الكالسيوم إليه
****
حويصلة
تشابكية
Ca^{2+}
ناقل عصبي
مستقبل
بروتيني
(ب)
تلتحم الحويصلات التشابكية مع الغشاء قبل
التشابكي بمساعدة أيونات الكالسيوم ,
وتنفجر لتحرر الناقل العصبي في الشق التشابكي ,
ويرتبط بمستقبلات خاصة على الغشاء بعد التشابكي.
****
Na^{+}
Na^{+}
Na^{+}
جهد فعل
سيال عصبي
(ج)
تفتح قنوات أيونات الصوديوم في الغشاء بعد التشابكي
لتدخل أيونات الصوديوم إلى العصبون التالي ,
ويتكون جهد الفعل فيه .
****

النواقل العصبية واستخدام المبيدات الحشرية

تثّبط المبيدات الحشرات نشاط إنزيم أستيل كولين إستريز في كلّ من الحشرات والإنسان، فيتراكم الناقل العصبي أستيل كولين عند التشابكات العصبيّة، مما يؤدّي هذا إلى تنشيط مستمرّ للعصبونات ما بعد التشابك، فتحدث تشنجات spasms للعضلات. ممّا يسبّب موت الحشرات .

وبالنسبة للإنسان ,فإن تعرضه لمستويات منخفضة من المبيد الحشري يؤدّي إلى عدم وضوع الرؤية, وصداع, وزيادة سرعة النبض. أمّا تعرضه لمستويات عالية منه ,فتؤدي إلى تشجنات عضلية حادّة , قد تسبّب الوفاة .

تؤثر المخدرات في الجهاز العصبي بطرائق عدّة حسب نوعها:

- **المخدرات المنبّه:** تزيد الإحساس بالتنبّه والنشاط, منها الكوكائين, والأمفيتامينات الموجودة في الأقراص المنمشّطة, والكافيين, والنيوكتين.

- **المخدرات المهدّئة:** تبطىء انتقال السيالات العصبية في المنقطة التشابك العصبي، لذلك تولد الإحساس بالهدوء, والراحة, ومنها الهيروين.

- **المخدرات المهلوسة:** تحفّز مركزي البصر والسمع في الدماغ, وتجعل الإنسان يسمع أصواتاً ويرى أشكالاً غير موجودة في البيئة الخارجية, ومنها الحشيش والماريغوانا.

- **المخدرات المسكنة للآلام:** تمنع انتقال السيالات العصبي الورادة من العصبونات خاصة حسّاسة للألم.

المستقبلات الحسية:

جسم الإنسان يستقبل الكثير من المؤثرات الخارجية عن طريق أعضاء حسية sense organs هي العين والأذن واللسان والأنف والجلد . وتحتوي هذه الأعضاء على تراكيب تسمى مستقبلات حسية, تستقبل طاقة المؤقرات وتحولها إلى طاقة كهروكيميائيّة . وتنتقل هذه الطاقة في الأعصاب على هيئة سيالات عصبيّة إلى الجهاز العصبي المركزي لتفسيرها وإدراك طبيعة المؤثر، ومن ثم يستجيب الجسم تبعاً لنوع المؤثر، وتوجد المستقبلات في أشكال عدة منها المستقبلات الضوئيّة, المستقبلات الصوتيّة, ومستقبلات التوازن, ومستقبلات الكيميائيّة، **وهي كالتالي:**

آلية الإبصار:

تتضمن امتصاص الصبغات الضوئية للضوء وسريان جهد الفعل من الشبكية عبر العصب البصري إلى الدماغ, حيث يتم إدراك الصورة.

آلية السمع :

تتضمن انتشار الموجات الصوتيّة في قنوات القوقعة , ونشوء جهد فعل وانتقاله عبر العصبي السمعي إلى الدماغ حيث يتم إدراك الصوت.

آلية الشم :

تذوب جزئيات الروائح المحمولة في تيار الهواء الداخل إلى الأنف في المخاط، ثم تربط بالمستقبلات البروتينيّة. فتحدث سلسلة من التفاعلات

الكيميائية, تنتهي بنشوء جهد فعل ينتقل عن طريق العصب الشمي إلى مراكز تمييز الرائحة في الدماغ.

آلية التذوق :

تتنبّه المستقبلات البروتينيّة على سطح الخلايا الذوقية عند وصول جزيئات الغذاء الذائبة في اللعاب إليها، فتحدث تغيّرات كيميائيّة تؤدي إلى نشوء جهد فعل ينتقل في الأعصاب إلى الدماغ لتمييز الطعم.

تنقية الدم والمناعة في الإنسان

علم المناعة IMMUNOLOGY

هو فرع من العلوم الطبية يهتم بدراسة ظواهر المناعة (المقاومة = Resistant المتمثلة في الطريقة التي يستطيع بها أي كائن حي حماية نفسه من الإصابة بالأمراض أو التخلص من الأجسام الغريبة التي قد تدخل إلي الجسم عبر الفتحات الطبيعية أو الغير طبيعية ، وبالتالي فأن هذا العلم يهتم بدراسة الجهاز المسؤول عن توفير تلك الحماية للكائن الحي ، أي الجهاز المناعي من خلال معرفة الكيفية التي يعمل بها هذا الجهاز علي توفير الحماية والدفاع عن الكائن الحي؟ ..

ومعرفة عواقب اعتلالات الجهاز المناعي علي الكائن الحي وما هي أسبابها، وكيفية تصحيحها؟ وهذه الدراسة تشمل دراسة ومعرفة تركيب ووظائف خلايا وأنسجة وأعضاء الجهاز المناعي وعلاقتها ببعضها البعض ودراسة مصل الدم وما يحويه من أجسام مناعية، وأسس التفاعلات المناعية داخل وخارج جسم الكائن الحي، وعلية فان هذه المعرفة بالجهاز المناعي تساعد في تشخيص ومعرفة مسببات وعلاج الأمراض الناشئة عن خلل الجهاز المناعي أو أي خلل آخر بالجسم يؤدي إلى التأثير علي قيام الجهاز المناعي بوظائفه الحيوية؛ كأمراض المناعة الذاتية والعوز المناعي والسرطان وفرط التحسس ....الخ. كما أن هذا العلم يهتم بدراسة ومعرفة دور المناعة في عمليات زراعة وغرس الأنسجة والأعضاء والخصوبة والعقم.

المناعة أو الحصانة كمصطلح طبي تعني قدرة الجسم علي مقاومة الإصابة بالأمراض (The state of resistance to an infection) وبمعناها الواسع تعني قدرة الجسم من خلال الجهاز المناعي علي مقاومة مسببات المرض بشكل طبيعي أو اصطناعي (كالتطعيم أو التلقيح) سوى أن كان ذلك من خلال منع دخول مسببات المرض إلي جسم الكائن الحي أو عن طريق مهاجمة مسببات المرض أو الأجسام الغربية والقضاء عليها أو أزالتها أو محايدتها (عن طريق منع نموها أو تكاثرها أو وقف تأثيرها).

وباختصار المناعة تعني أن الشخص محصن ضد الإصابة بالأمراض.

أنواع المناعة Types of Immunity

وسائل الجسم لمقاومة مسببات المرض لا تنحصر في نوع واحد من الفاعليات المناعية بل أنها تشمل وسائل مناعية عديدة متخصصة وغير متخصصة (specific and non-specific)

وعلى هذا الأساس فقد صنفت المناعة بشكل عام إلي نوعين هما :

المناعة التي تتواجد مع الكائن الحي مند الولادة وتتطور وتنضج مع تطور نمو ونضوج الكائن الحي ويسمي هذا النوع من المناعة بالمناعة الطبيعية (الفطرية أو اللانوعية)، والنوع الثاني هي المناعة التي يكتسبها الفرد بعد تعرضه بشكل طبيعي أو اصطناعي للمواد الغريبة المسببة للأمراض أو نقل مواد مناعية جاهزة (مثل الأجسام المضادة) له بشكل طبيعي أو اصطناعي ويسمي هذا النوع من المناعة بالمناعة المكتسبة أو المناعة النوعية

أولا – المناعة الطبيعية (الفطرية أو اللانوعية):

(Natural) Innate or non-specific immunity :

وهي المناعة التي يرثها الكائن الحي من والدية وتنمو وتتطور فاعليتها بشكل طبيعي مع تطور حياة الإنسان ويبدأ عملها مند الولادة في مقاومة غزو الأجسام الغريبة والميكروبات الضارة ولا تعتمد آليتها علي عوامل خلــوية أو خلطيه محددة ولا تحتاج إلى التعرف النوعي علي الأحياء الدقيقة أو الأجسام الغريبة الغازية للقيام بدورها المناعي وتعمل هذة المناعة بذات الطريقة في كل مرة يتعرض فيها الجسم للمهاجمة من قبل الأجسام الغريبة من جديد ويمكن تعريف المناعة الطبيعية على أنها عبارة عن خطوط دفاعية ميكانيكية وكيميائية وخلوية؛ **هذا النوع من المناعة يتكون من آلاتي:**

1) الحواجز الميكانيكية Mechanical barriers :

وهي الحواجز المعيقه لدخول الأحياء الدقيقة الضارة والأجسام الغريبة وهي تمثل خط الدفاع الأول عن الجسم حيث تقوم بمنع التصاق أو اختراق الجراثيم والفيروسات أو المواد الغريبة للجلد أو الأغشية، كما تقوم هذه الوسائل الميكانيكية بإزالة أو منع نمو أو تكاثر الأحياء الدقيقة التي تعلق أو تلتصق بالجلد أو الأغشية، **وهذه الحواجز تشمل آلاتي:**

أ- **الجلد** : الجلد السليم والخالي من العطب أو الجروح يعتبر عائق ميكانيكي لدخول الأحياء الدقيقة والأجسام الغريبة إلى الجسم حيث يعمل الجلد كغلاف واقي للجسم ويعتبر الجلد خط الدفاع الأول في جسم العائل لوقايته من الإصابة .

ب) **الشعر:** يعتبر أيضا عائق ميكانيكي يعمل علي منع التصاق الأحياء الدقيقة بالجلد والأغشية المخاطية.

ج) **الأغشية المخاطية:** التي توجد في كل أعضاء الجسم التي لها اتصال خارجي، مثل الجهاز الهضمي والتنفسي ، تفرز مخاط يمنع التصاق الأجسام الغريبة والجراثيم بخلايا تلك الأعضاء.

د) **الخلايا الظاهرية ذات الأهداب :** (ciliated epithelial cells) كالتي تتواجد في الجهاز التنفسي تقوم بحجز وإخراج الجراثيم والجزيئات الصلبة العالقة بالطبقة المخاطية بواسطة حركة الأهداب.

هـ) الإفرازات الحمضية والأنزيمية للماعده، لها تأثير مضاد للعديد من الأحياء الدقيقة التي قد تدخل عبر الفم.

و) اللعاب والعرق لهما دور منظف.

ز) **الدموع** : تعمل علي إزالة الجزيئات الصلبة والأجسام الغريبة التي قد تدخل للعين، كما أن الأنزيمات التي تفرزها العين لها القدرة علي القضاء علي العديد من الميكروبات.

س) المسالك البولية، حيث تساعد في إزالة الميكروبات وغيرها أثناء عملية التبول.

ك) العطس، السعال، القيء، والإسهال، كلها لها دور منظف من خلال طرد الجراثيم والأجسام الغريبة إلى خارج الجسم.

ل) المهبل: إفرازات المهبل في النساء تعتبر وسط حمضي غير ملائم لنمو الجراثيم.

م) المطاعمة أو النبت الطبيعي (Normal flora) ، تقوم الجراثيم المطاعمة المتواجدة في الأمعاء بالتقليل من احتمال التصاق ونمو الجراثيم الممرضة (الضارة) بالغشاء المعوي.

2) الحواجز الكيميائية The chemical barriers :

العديد من سوائل وإفرازات الجسم الكيميائية لها دور دفاعي وتعتبر من الخطوط الدفاعية الأولية للمناعة الطبيعية في الجسم وهذه السوائل والإفرازات تشمل آلاتي:

أ- التعرق ونواتج الغدة الزهمية (perspiration and product of sabucious gland) تعطي سطح الجلد وسط حامضي مثبط لنمو العديد من الجراثيم ، مثل حامض اللكتيك (lactic acid) الذي هو من محتويات العرق وكذلك أنزيم الليزوزيم (Lysozyme)، كما أن الأحماض الدهنية التي يفرزها الجلد تكون سامة لأنواع عديدة من الأحياء الدقيقة الضارة.

ب- الدمع يحتوي علي أنزيم الليزوزيم القاتل للجراثيم خصوصا الجراثيم الموجبة الجرام (gram +ve) .

ج- حامض الهيدروكلوريك، الذي تفرزه الماعده له قدرة علي قتل غالبية الجراثيم التي قد تدخلها عبر الفم.

د- البول : يعتبر وسط حمضي مثبط لنمو العديد من الجراثيم، كذلك وجود بعض الأنزيمات في البول تعمل على التخلص من الجراثيم التي قد توجد في المجاري البولية.

هــ- الأنزيمات الحالة الليزوزيم Lysozyme: وهي عبارة عن أنزيمات (خمائر) حالة تفرز من قبل الكثير من الخلايا في الجسم (مثل كريات الدم البيضاء وخلايا الأغشية المخاطية وخلايا الطحال ...الخ)، كما أنها توجد في العديد من إفرازات الجسم مثل الدمع والعرق والبول وإفرازات الغدة اللعابية وسوائل الجسم الأخرى عدا سائل النخاع الشوكي وهذه الأنزيمات لها تأثير مضاد للجراثيم حيث تعمل علي شق السكر الموجود في الجدار الخلوي للجرثومة بنوعيها الموجبة والسالبة الصبغة مما يؤدي إلى تحلل الجدار وبالتالي موت الجرثومة

و- الإفرازات المهبلية في النساء، تحمي الجهاز التناسلي للمرأة لاحتوائها علي أحماض تقضي علي الميكروبات.

س- السيتوكينات Cytokines الجهاز المناعي يؤدي وظائفه من خلال تفاعل تبادلي تأثير أو فعل متبادل interactions معقد بين مختلف الخلايا، هذا التأثير المتبادل أما أن يحدث من خلال الاتصال المباشر بين الخلية والخلية (by direct cell to cell contact) أو بتوسط pharmacological agents، واهم هذة الوسائط الببتيدات المتعددة التي تسمي السيتوكينات.(cytokines) السيتوكينات تعتبر وسيط هام لدفاعات العائل ضد الإصابة (infection) والجروح (injury)، وضد الالتهاب الحاد أو المزمن acute and chronic) (inflammationوغالباً ما تقوم ذات السيتوكينات بالتوسط في الحالتين .السيتوكينات أيضا مهمة في التوسط لنمو وتمايز الخلايا الجدعية (stem cells) التي تنشأ عنها خلايا الــ myeloid

cells(الخلايا النخاعية) والـــ lymphoid cells (الخلايا الليمفية) الناضجة.

السيتوكينات تفرزها خلايا الجهاز المنتج للخلايا الدموي haematopoietic systemة وتعمل عليها مثل الليمفاويات lymphocytes والبلعميات (macrophages)، ولكن أيضا يمكن أن تنتجها خلايا أخرى من غير خلايا الجهاز المناعي وتعمل عليها.

السيتوكينات هي عبارة عن بروتينات تفرزها العديد من الخلايا المناعية المنشطة وكذلك الخلايا الغير المناعية وتعمل كساعي خلوي بروتيني (intercellular messenger proteins)، تؤثر علي أداء الجهاز المناعي لوظائفه وترتبطة مع أجهزة فسيلوجية أخرى في الجسم.

تشمل السيتوكينات كل من الانترليوكينات من 1 إلى 12 (interleukins 1 to 12 ~ ~ IL-1 to IL- 12)، الانترفيرونات ~ (interferons IFNs) العوامل المحفزة لمجاميع الخلايا (colony-stimulating factors CSFs) ~، وعامل النخر الورمي الفا و (، بالإضافة إلىα and βبيتا tumor-necrosis factors)عدد من عوامل منظمات النمو الأخرى، حيث تقوم هذة السيتوكينات بتحفيز أو بتثبيط وتنظيم عمل خلايا أخرى من الجهاز المناعي، كما أنها تؤثر في عمل أعضاء أخرى مختلفة بالجسم. وتعد هذة الجزيئات منظمات حاسمة لكل مظهر من مظاهر مناعة الفقاريات، مع ملاحظة بأن السيتوكينات التي تفرزها وحيدات النواة تسمى مونوكينات والتي تفرزها الخلايا الليمفاوية تسمي اللمفوكينات.

الانترفيرونات -:Interferons = IFN هي مجموعة من البروتينات أو البروتينات السكرية (Glycoproteins) تفرزها الخلايا المصابة بالفيروس وتعمل على حماية الخلايا المجاورة من الإصابة بالفيروس (أي الخلايا الأخرى الغير مصابة بالفيروس) من خلال منع استنساخ الفيروس داخل الخلية (أي بمنع تصنيع الرنا RNA الفيروسي). الانترفيرون ليس له علاقة بالفيروس وإنما يفرز كرد فعل من قبل الخلايا المصابة ضد الفيروس ، كما أن للانترفيرون دور في التنظيم المناعي مثل كبح تنشيط الليمفاويات البائية (inhibition of B–cell activation) وتنشيط النشاط السمي الخلوي للخلايا القاتلة الطبيعية (enhancement of the cytotoxic activity of natural Killer cells)، كمـــا أن له القدرة علي منع نمو الطفيليات الخلوية ، وأيضا الإصابة بالطفيليات الخلوية (intercellular parasites) مثل الـــ chlamydiaeوالـــ rickettsiae)والبروتوزوا (protozoa) مثل الـــ Toxoplasma والجراثيم (مثل الـــ streptococci والـــ (staphylococciومنتجات الجراثيم السمية (endotoxins) ، كما أن هذة كلها تؤدي إلى تنشيط إنتاج الانترفيرون من قبل الخلايا. الانترفيرون لا يتأثر بالحرارة أو الحموضة، **وتم التعرف علي العديد من أنواع الانترفيرونات أهمها الآتي:**

(يفرز بواسطة الخلايا البيضاء (بالذاتαانترفيرون آلفا –IFN) البلعميات ووحيدات النواة) ويعمل علي تنشيط مضادات الفيروسات وتنشيط انترفيرون الخلايا α الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) ، ويطلق أيضا على –IFNنشاط مضاد للفيروسات α. البيضاء (Leukocyte interferon)

للـــIFN-

يفرز هذا الانترفيرون من قبل الخلايا β انترفيرون بيتا -IFN) الـــ fibroblasts cells والخلايا الطاهرية (epithelial cells) والبلاعم هو النشاط المضـــاد للفيروسات β الكبيرة .(Macrophage) الدور الأساسي للـــ -IFNايطلـــق علية ايضا اسم (antiviral activity)β، الـــ -IFN fibroepithilial interferon أو epithelial-fibroblast interferon وهو الانترفيرون الرئيسي المفرز من قبل γ انترفيرون جاما -IFN) الليمفاويات وتعتبر الليمفاويات التائية المفرز الرئيسي له، ودورة الأساسي أيضا اسم الانترفيرون γ يتمثل في التنظيم المناعي ويطلق على الـــ -IFN المناعي (Type I interferon)β 1 بالانترفيرون نوع (immune interferon) والـــ **α-IFN يعرف كل من الـــ -IFN باسم انترفيرون نوع 2 (Type interferon) .γ الويعرف الانترفيرون-IFN

عامل النخر الورمي : Tumor Necrosis Factor (TNF) يعتبر عامل النخر الورمي وسيط أساسي في استجابة العائل ضد البكتريا السالبة الصبغة, وربما يلعب أدوار أخرى في الاستجابة ضد الإصابة بأحياء دقيقة أخرى. المصدر الرئيسي لعامل النخر الورمي هو السكر المتعدد الدهني لوحيدات النوي البلعمية المنشطة الاكوله (Lipopolysaccharid-ctivated mononuclear phagocyte) والليمفاويات التائية المنشطة بواسطة المستضد (antigen-stimulated T cell) والخـــلايا القاتلة الطبيعية المنشطة (activated NK) كما أن الخلايا الصارية المنشطة (activated mast cells هي الأخرى لها القدرة علي إفراز هذا العامل.

الانترلوكينات -: Interleukins (IL) هي أحد أفراد عائلة السيتوكينات الواسعة، وتعمل هذة الانترلوكينات كأداة اتصال أو ربط بين خلايا الجهاز المناعي المختلفة ومن جهة أخرى بين الجهاز المناعي وخلايا الجسم الأخرى، بالإضافة إلى مساعدة الجهاز المناعة في أداء وظيفته الدفاعية.

توجد عدة انترلوكينات عرفت بأرقام عربية متسلسلة مثل الانترلوكين-1 ,(IL-1) الانترلوكين-2... (IL-2) الخ. تقوم بإنتاجها العديد من الخلايا المناعية مثل البلعميات و الليمفاويات البائية التي تنتج الانترلوكين-1 (IL-1)، والليمفاويات التائية التي تنتج كل من الانترلوكين-2 (IL-2) و 3 و 4.

ك- البروبيردينات -: Properdins هي عبارة عن بروتينات (جاما جلوبيولين) تعمل علي تنشيط المسلك البديل لنظام المتمم مؤديا إلى قتل الجراثيم التي تغزو الجسم بواسطة تفعيل نظام المتمم.

ل- الـــ -: Betalysin مصل العديد من الحيوانات بما فيها الإنسان يحتوي علي مادة لها نشاط مضادة للبكتريا (Antibacterial activity) ، تعرف باسم Betalysin والتي تفرز من قبل الصفائح الدموية أثناء عملية التجلط Released by platelets during coagulation ولهذه المادة دور دفاعي في إطار المناعة الطبيعية للجسم ضد البكتريا الممرضة وبالذات البكتريا الموجبة الجرام (gram- positive bacteria) باستثناء الـــ streptococci.

م-الأجسام المضادة الطبيعية Natural antibodies : الأجسام المضادة الطبيعية هي تلك الأجسام المضادة الموجودة في الجسم دون تعرض مسبق للمستضد النوعي لها. وتوجد عدة فرضيات تشرح سبب وجودها منها العوامل

الوراثية، والتصالب مع مستضدات لها نفس الأماكن المحددة (epitops) لتكون هذة الأجسام المضادة، أو أن المستضدات قد دخلت إلى الجسم دون أدراك العائل لها وأدت إلى تكون هذة الأجسام المضادة.

ع- بروتينات الطور الحاد Acute phase proteins هي مجموعة من البروتينات تصنع غالباً في الكبد مثل α و $1-$antitripsin, الـــ C-Reactive protein، و ceroloplsma، والفيبرينوجين ...الخ . هذا البروتينات ترتفع نسبها بشكل حاد في المصل عند حدوث التهابات حادة أو حادث للأنسجة بأي سبب كان، كالإصابة بالجراثيم أو نتيجة أي عطب أخر في الأنسجة.

ن- جهاز المتمم (أو المكمل) : Complement system وهي أحد المكونات الطبيعية للبلازما وتتكون من كثر من 20 بروتين أو بروتين سكري لها دورة أساسي وفعال في دفاعات الجسم المختلفة ضد غزو الميكروبات والأجسام الغريبة.

3) الحواجز أو العوامل الخلوية المشتركة في المناعة الطبيعية (المناعة الخلوية الطبيعية): كريات الدم البيضاء بأنواعها المختلفة تعتبر هي الحواجز الخلوية في دفاعات الكائن الحي وتعتبر هي خط الدفاع الثاني والأساسي في الجسم حيث أنه في كثير من الأحيان تستطيع الكثير من الميكروبات من اختراق الحواجز الميكانيكية والكيميائية لجسم العائل وهنا تتدخل الحواجز الخلوية بأنواعها منع ضرر تلك الميكروبات الغازية من خلال القضاء عليها بواسطة البلعمة أو من خلال إنتاج الجلوبيولينات النوعية (الخلايا الليمفاوية)

المضادة لتلك الميكروبات الغازية وإنتاج عوامل تساهم بشكل فعال في مقاومة الجسم ضد الميكروبات هي الغريبة الأخرى الضارة.

تعتبر الكريات البيضاء له الوحدات المتحركة للجهاز المناعي بأنواعها الجسم حيث تستطيع الانتقال إلى مختلف أنحاء الجسم لتأدية وظائفها الدفاعية، والقيمة الحقيقية للكريات البيضاء تكمن فأن اغلبها تنتقل إلى موقع الإصابة أو تواجد الميكروبات هي الغريبة الضارة وتعمل على تحطيمها بواسطة عملية تدعى البلعمة . وتقوم بعملية البلعمة كل الكريات البيضاء بقدرات مختلفة (تعتبر الخلايا العدلة ووحيدات النواة الأهم والأكثر فاعلية في عملية البلعمة بالمقارنة بالخلايا الحمضة والقاعدة) عدا الليمفاويات التي يتمثل دورها القيام أحداث المناعة المكتسبة بنوعية الخلطي والخلوي.

العوامل المؤثرة في المناعة الطبيعية

Factors influence nonspecific immunity :-

هناك العديد من العوامل التي لها تأثير علي كفاءة المناعة الطبيعية وهذه العوامل منها ما هو مرتبط بالعائل ومنها ما هو مرتبط بالبيئة المحيطة **وأهم هذه العوامل آلاتي:**

أولاً: العوامل المرتبطة بالعائل:

1) العامل الوراثي (الجنس والنوع. Genetic influence).

2) الاختلافات العرقية Racial differences

3) العمر Age effect

4) الفروق الفرديةIndividual differences .

5) التأثير الهرموني Hormonal effect

6) تأثير العوامل النفسية. Psychological factors

ثانياً: العوامل المرتبطة بالبيئة:

1) تأثير العوامل الغذائية Nutrition influences

2) المستوي المعيشي.

3) نسبة التعرض لمسببات المرض.

الجهاز المناعي The immune system :

إن جسم الكائن الحي (الإنسان) معرض دائما لتحدي والغزو من قبل أنواع مختلفة من الكائنات الدقيقة الغريبة (بكتريا ، فيروسات ، فطريات ، طفيليات ، وغيرها) ومن أجسام غريبة أخرى منتشرة في كل مكان حولنا (في الهواء، الماء، والتربة) وهذه كلها قد تدخل جسم عبر أي من الفتحات الطبيعية للجسم كالفم والأنف والادنين والعينين والحلمات والمهبل وغيرها ، أو عبر الفتحات الغير طبيعية كالتي تحدث نتيجة حدوث تخريب في أنسجة الجسم (كالجروح مثلا). ولأجل منع محاولات كل تلك الكائنات الدقيقة والأجسام الغريبة الأخرى من غزو الجسم فمن الضروري وجود جهاز متخصص يتولى حماية الجسم والدفاع عنة ضد الأعداء والجهاز الذي يتولى القيام بكل تلك العمليات الدفاعية المتخصصة والغير متخصصة هو الجهاز المناعي.

-الجهاز المناعي هو عبارة عن تجمع لملاين الملاين من الأنسجة والخلايا والجزيئات التي تعمل بشكل فردي أو جماعي لدفاع عن الجسم وفي

الغالب ضد الأحياء الدقيقة التي قد تغزوا الجسم أو الأجسام الغريبة الأخرى والأنسجة الغريبة التي تغرس (تزرع) في الجسم.

-الحماية ليست هي الوظيفة الوحيدة لجهاز المناعة ، بل أن الجهاز المناعي يساهم أيضا في شفاء الجروح والمساعدة في إزالة خلايا الجسم التي ماتت بشكل طبيعي أو أصبحت هرمة وغير فاعلة وظيفيا. كما أن الجهاز المناعي لا يقوم بوظيفة الدفاع بشكل فردي وإنما هناك العديد من الأعضاء الأخرى التي تساهم بشكل مباشر أو غير مباشر في عملية الدفاع عن الجسم مثل الكبد.

-أن أهم مميزات الجهاز المناعي هي قدرته علي التميز بين الذات وغير الذات أي بين الخلايا والنسيج والأعضاء التي هي جزاء من جسم العائل (التوى) وبين المواد الغريبة التي تسمي بالسوى (اللاذاتية). وهكذا فأن الجهاز المناعي يكون قادر علي التخلص من الأجسام الغريبة الغازية التي غالبا ما تكون بكتريا وفيروسات وطفيليات...الخ ، إضافة إلى ذلك فأن الجهاز المناعي عادتا ما يميز ويتخلص من خلايا ونسج الذات التي تبدلت بفعل الادية (الإصابة) أو المرض كالسرطان والخلايا التي أصبحت غير فعالة

أنسجة وأعضاء الجهاز المناعي

Tissues and organs of the immune system

هي الأنسجة والأعضاء التي تقوم بدور مناعي، إضافة إلى دورها في تشكل خلايا الجهاز المناعي إلى خلايا مناعية ناضجة، وكذلك توفير البيئة أو الوسط المناسب لتفاعل بين الخلايا الليمفاوية والمستضدات (أي الأجسام

الغريبة)، كما أن الأعضاء الليمفاوية تقوم بعملية السيطرة علي أحداث الاستجابة المناعية وتزويد الخلايا المناعية بالمعلومات الخاصة لتميز بين الذات وغير الذات.

تقسم أنسجة وأعضاء الجهاز المناعي اعتماداً علي دورها في السيطرة علي إنتاج الخلايا الليمفاوية وتوفير الوسط المناسب لتفاعل بين المستضد والخلايا الليمفاوية ، وهكذا فهي تقسم إلى أعضاء ليمفاوية أساسية أو أوليةprimary lymphoid organs، وأعضاء ليمفاوية ثانوية secondary lymphoid organs .

كما هو معروف فأن جميع الخلايا المناعية مشتقة من الخلايا الجدعية الغير متمايزة في نخاع العظم .(undifferentiated stem cells) الليمفاويات (lymphocytes) المتمايزة (المشتقة أو المحولة) من الخلايا الجدعية تهاجر عبر مجري الدم إلى الأعضاء الليمفاوية الرئيسية ، حيث يتم هناك اكتمال نضوجها إلى خلايا متمايزة مناعياً.

1) الأعضاء الليمفاوية الرئيسية أو الأولية Primary Lymphoid Organs:

وهذه المجموعة من الأعضاء تضم غدة الثوتة وكيس أو جراب فابريسيوص) (Bursa of fabricius) أو ما يناظره في الإنسان مثل نخاع العظم ولطخه باير) وتعتبر الأعضاء الليمفاوية الأولية هي المواقع الرئيسية لتنظيم إنتاج وتمايز الليمفاويات ، حيث في هذة المواقع الليمفاويات المتمايزة (المشتقة) من الخلايا الجدعية المكونة لليمفاويات في نخاع العظم تنضج إلى

ليمفاويات فاعلة مناعيا وأيضا تتكون لها المستقبلات الخاصة (المميزة) للمستضدات كما تكتسب أيضا صفة التميز بين الذات وغير الذات.

ا- غدة الثوتة (الثايموسية) Thymus gland: هي الغدة الوحيدة التي يتم فيها نضوج الخلايا الجدعية الملتزمة بتكوين الخلايا الليمفاوية (lymphoid committed stem cells) إلى ليمفاويات تائية (T- lymphocytes)، تحت تأثير هرمونات الثوتة (Thymic hormone) مثل هرمون الثيموسين(Thymosin hormone) وهرمون الثايموبيوثين (Thymopoetin hormone)، ويحدث ذلك ابتداء من الأسبوع الثامن من عمر الجنين.

غدة الثوتة توجد خلف عظم القص علي جانبي القصبة الهوائية بالقرب من قاعدة القلب، وهي نسبيا كبيرة في الصغر وعند البلوغ تضمر تدريجيا إلى أن تصبح آثرا في الحيوانات البالغة، وفي الثدييات مثل الإنسان تتكون غدة الثوتة من فصين، ايمن وايسر وكل فص يتكون من عدة فصيصات. الليمفاويات التائية الغير ناضجة تتواجد في قشرة الغدة (cortex) أو في الطبقة الخارجية(outer capsule) أو في الطبقة التي توجد مباشرة تحت المنطقة الخارجية ، بينما تتواجد الليمفاويات التائية الناضجة في الطبقة الداخلية للغدة (medulla) (أي في لب الغدة) ، وبذلك الليمفاويات المنبثقة من غدة التوثة يطلق عليها اسم لليمفاويات التائية نسبةً إلى الحرف الأول من كلمة الثوتة. (Thymus) .

ب- كيس أو جراب فابريشيوص Bursa of fabricius : هو عبارة عن عضو ليمفاوي فريد يوجد في الطيور فقط، ويقع في النهاية الطرفية

لأحشاء الطائر يكتمل نضوجه في خلال أسبوع أو أسبوعين من بعد الفقص، وبعدئذ يبدأ في الضمور التدريجي. وهو عبارة عن كيس بيضاوي الشكل، يتكون من طبقة خارجية (القشرة) وطبقة داخلية (النخاع) وبالإضافة إلى الليمفاويات تحتوي القشرة أيضا علي خلايا البلازما والبلعميات الكبرى، تدعي الخلايا المشتقة من جراب فابريشيوص بالليمفاويات البائية، حيث يتم في كيس أو جراب فابريشيوص اكتمال نضوج الخلايا الجدعية الملتزمة بتكوين الخلايا الليمفاوية إلى خلايا ليمفاوية بائية ناضجة، كما يتم فيه انقسامها إلى خلايا بلازمية وخلايا ذاكرة، كما يعمل علي تنظيم إنتاجها بالإضافة إلى تنظيم إنتاجها للأجسام المضادة، وحتى ألان لم يتم تميز أي عضو مشابه لجراب فابريشوص في الثدييات، ولكن يعتقد بأن عمليات إنضاج الليمفاويات البائية في الثدييات (بما فيها الإنسان) تتم في الكبد وكيس المح خلال المرحلة الجنينية، أما في مرحلة الطفولة فيتم ذلك في نخاع العظم أو الأنسجة الليمفاوية المعوية المرتبطة بالأمعاء (مثل لطخه باير gut–associated) (ymphoidوفي مرحلة البلوغ يتم ذلك في نخاع العظم وربما أيضا في لطخه باير أو في عضو مكافئ لجراب فابريشيوص يقع في مكان ما في جسم الإنسان لم يتم التعرف علية حتى الآن.

2) الأعضاء الليمفاوية الثانوية Secondary Lymphoid Organs: بعد الأعضاء الليمفاوية الأولية (الرئيسية) تغادر الليمفاويات البائية والتائية إلى الدم المحيطي وتدخل منة إلى الأعضاء الليمفاوية الثانوية ، وهناك يكتمل نضوجها بعد أن يتم تنشيطها نتيجة تعرضها للمستضدات (الأجسام الغريبة)، وتصبح هذة الخلايا فاعلة ومؤهلة مناعيا. بعد التنشيط

بالمستضد المناسب، تبداء الليمفاويات البائية في التضخم والانقسام السريع المتكرر وتنتج أعداد هائلة من الخلايا البلازمية وخلايا الذاكرة ، وتنتج الخلايا البلازمية كمية هائلة من الأجسام المضادة النوعية للمستضد الذي أدى إلى تنشيط الليمفاويات البائية، كذلك خلايا الذاكرة لها المقدرة علي إنتاج وإفراز الأجسام المضادة ولكنها لا تقوم بذلك في حينها، فهي تبقي كمخزون احتياطي في العقد الليمفاوية إلى أن يتكرر دخول المستضد الغريب الذي أدى إلى تنشيط أو استثارة تكوينها في المرة السابقة، وعندها تتنامى خلايا الذاكرة سريعا إلى خلايا بلازمية وتفرز كميات كبيرة من الأجسام المضادة النوعية لذلك المستضد. أيضا الليمفاويات التائية بعد تنشيطها تتضخم وتتكاثر وتنتج أعداد هائلة من الليمفاويات التائية المحسسة التي تدور أيضا في الدم للقيام بدور المقاومة، الليمفاويات التائية هي الآخره عند تنشيطها وانقسامها تتكون منها خلايا فاعلة وأخرى خلايا ذاكرة تبقي كمخزون احتياطي.

الأعضاء الليمفاوية الثانوية تشمل الطحال، العقد الليمفاوية والأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالأمعاء التي تشمل: اللوزتين (Tonsils) لطخات باير (Payer's patches) والزائدة الدودية (appendix) والأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالقصبات الهوائية (bronchus associated lymphoid tissue) والغدة اللعابية (salivary gland) ، والغدة الدمعية (lacrimal gland) والغدة اللبنية (mammary gland) وغيرها.

ا- **العقد الليمفاويات Lymph nodes** : هي عبارة عن تراكيب بيضاوية علي شكل مجاميع إنضاج عناقيد بعضها في حجم رأس الدبوس وبعضها الأخرى كبير في حجم حبة الفول تتواجد علي طول الأوعية

الليمفاويات في مناطق مختلفة من الجسم منها الإبطين والمرفق والعنق. وتعمل العقد الليمفاويات كمرشحات للسوائل النسيجية في الأوعية الليمفية، وكذلك تعمل كمحطة تعود منها الذات إلى مجري الدم ومنه إلى اللمف والعكس عبر الأوعية الليمفية وأوعية جهاز الدوران.

تقسم الكتلة النسيجية في العقد الليمفاويات إلى قسمين الأنسجة يدعي القشرة (cortex) وهي المنطقة الخارجية والتي تتواجد فيها أعداد كبيرة من الذات البائية والخلايا البلعمية الكبيرة (البلعميات الكبرى) ، والقسم الثاني يسمي اللب (medulla) إنضاج المنطقة الداخلية للعقد الليمفاويات (inner region).

ب- الطحال Spleen : الطحال هو اكبر الإصابة الليمفاويات الثانوية حجما يوجد في الجهة اليسرى من التجويف البطني تحت الحجاب الحاجز ويعتبر المكان الرئيسي لتنظيم الاستجابة المناعية ، كما يعتبر مكان لتنقية الدم من الأجسام الغريبة والعوامل الممرضة وإزالة الكريات الحمراء الهرمة وإعادة الحديد إلى الدم ، وتحويل الهيموجلوبين خضاب الدم Hemoglobin إلى بيلوربين (bilirubin) ، كما يعتبر الطحال موقع هام لإنتاج الأجسام المضادة والليمفاويات المحسسة.

الطحال عبارة عن عضو شبكي لليمفاويات يتكون من منطقتين رئيسيتين هما اللب الأحمر (red pulp) الذي يتم فيه تخزين الكريات الحمراء وحجز المستضدات (الأجسام الغريبة) كما يعتبر الطحال مكان لإنتاج الكريات الحمراء في المراحل الجنينية، كما تعتبر منطقة اللب الأحمر غنية بالبلعميات. المنطقة الثانية هي منطقة اللب الأبيض (white pulp) وهذه المنطقة تشكل

حوالي 20% من وزن الطحال، وتتكون منطقة اللب الأبيض من جزئين أحدهما يحتوي علي الذات البائية الغير نشطة إنضاج الساكنة (resting B cells) والجزء الثاني يحتوي علي الذات البائية المنشطة (stimulated B cells)، كما توجد منطقة أخرى تحيط باللب الأبيض تحتوي الذات التائية. وتعرف منطقة اللب الأبيض أي باسم منطقة النشاط المناعي لأن في هذة المنطقة يتم حدوث الاستجابة المناعية وإنتاج الأجسام المضادة.

خلايا الجهاز المناعي Cells of the immune system

جميع خلايا الجهاز المناعي مشتقة من الخلايا الجدعية الغير متمايزة (undifferentiated stem cells) في نخاع العظم، وفي نخاع العظم تتحول الخلايا الجدعية الغير متمايزة إلى خلايا جدعية متمايزة (differentiated stem cells) وتتطور عبر عدة مراحل إلى خلايا دموية مختلفة والتي هي الكريات الحمراء ، صفائح دموية خلايا دموية بيضاء وهذه الأخيرة تقسم إلى عدة أنواع بالاعتماد علي شكلها إلى خلايا ذات نواة واحدة (momnuclear cells) أو خلايا غير محببة (non–granules) والتي تضم الليمفاويات (lymphocytes) ووحيدة النواة (monocytes) وخلايا بيضاء متعددة النوي المشكلة (polymorphonuclear leukocytes) او الخلايا الحبيبية (granulocytes) وكل الكريات البيضاء الحبيبية تحتوي علي سيتوبلازم ملئ بالحبيبات (granules) ولهذا يطلق عليها الخلايا المحببة (granulocytes)، كما ان جميعها لها انويه غير منتظمة ومفصصة ولهذا تسمي متعدد النوي المشكلة (polymorphnuclear) كما أنها تقسم إلى ثلاثة

أنواع بالاعتماد علي نوع الصبغة التي تصبغ حبيباتها (based upon the ability of dyes to stain their granules)، فمثلا الخلايا التي تصبغ حبيباتها بالصبغات القاعدية (basic dyes) مثل الــ hematoxylin تسمي الخلايا القعدةbasophils) ، والخلايا التي تصبغ حبيباتها بالصبغات الحمضية مثل الــ eosin تسمي الخلايا الحمضية (eosinophils) وتلك التي لا تصبغ حبيباتها بالصبغة القاعدية ولا بالحمضية تسمي الخلايا المتعادلة (neutrophils).

الخلايا المتعادلة العدلة إنضاج النتروفيل Neutrophils تعتبر الخلايا البيضاء المتعدد الأشكال النوي المتعادلة polymorphonuclear neutrophil granulocyte) هي الخلايا الرئيسية للجهاز النخاعي والتي تسمى أي باسم الخلايا المتعادلة (النتروفيل) neutrophil .

تتكون النتروفيل في نخاع العظم ومنه تهاجر إلى مجري الدم، وبعد حوالي 12 ساعة تغادر مجري الدم إلى الانسجة، ولا تتراوح فترة طول عمرها اكثر من عدة أيام، تكون النتروفيل حوالي من 60 إلى 75% من أجمالي كريات الدم البيضاء في معظم الأولية، ولكنها تشكل فقط حوالي من 20 إلى 30 % في الحيوانات المجترة (ruminants) مثل الأبقار (cattle) والأغنام. (sheep)

تركيب النتروفيل Structure of neutrophils :

عندما تكون معلقة في الدم تظهر النتروفيل خلية دائرية يبلغ قطرها حوالي من 12إلى 15 ميكرومتر، ستوبلازمها يحتوي علي حبيبات ناعمة، ويوجد في المركز انوية غير منتظمة مفصصة مرتبطة ببعضها بجدائل

مفتولة من الكروماتين (connected by tapering chromatin strands). بالمجهر اللالكتوني يشاهد نوعين من الحبيبات في السيتوبلازما الغنية بالأنزيمات: الحبيبات الأول (primary granules) عبارة عن تركيبات إلكترونية كثيفة تحتوي علي أنزيمات مبيدة للبكتريا (bactericidal) مثل البروكسديز النخاعي (myeloproxidase) والأنزيمات الحالة (lysozyme)الحبيبات الثانوية (secondary granules) تحتوي علي عدة أنزيمات مثل اليسوزيم (lysozyme) وكلاجينيز (collagenase) والبروتين الرابط للحديد الاكتوفيرين (lactoferrin) النتروفيل الناضجة تحتوي علي أجسام جولجي وبعض الميتوكندريا وكمية قليل جداً من الريبسومز (ribosomes) واندوبلازما شبكي خشن (rough endoplasmic reticulum) .

وظيفة النتروفيل Function of neutrophils

الوظيفة الرئيسية للنتروفيل هي اصطياد وتحطيم الأجسام الغريبة بواسطة عملية البلعمة او الالتهام .(phagocytosis) للنتروفيل مخزون محدود من الطاقة مما يجعلها غير قادرة علي استعادة طاقتها مجدد، ولهذا فهي تكون منشطة فور مغادرتها لنخاع العظم، وبسبب طاقتها المحدودة فهي تستهلك بسرعة وعادتا تكون قادرة علي القيام بعدد محدود من عمليات البلعمة. تعتبر النتروفيل خط الدفاع الأولى في جسم العائل ضد غزو الأجسام الغريبة حيث تمتاز بسرعة الحركة نحو مكان وجود الأجسام الغريبة وتحطمها فوراً، ولكنها غير قادرة علي الاحتفاظ بأي جهد بعد عملية مهاجمة الأجسام الغريبة . ويمثل نظام الخلايا وحيدة النواة – الأكولة أو الجهاز البلعميى أحادى النواة

(mononuclear–phagocytic system) خط الدفاع الثاني، ونظراً إلى أن النتروفيل تهضم كامل الجسم الغريب فهي لا تقوم بأعداد المستضدات للخلايا الحساسة للمستضدات(antigen–sensitive cells) .

بروتينات اسطح كريات الدم البيضاء

Leukocyte surface proteins :

كل الخلايا ذات النواة (nucleated cells) تحمل عدد كبير متنوع من البروتينات علي أسطحها ، بعضها بروتينات تركيبية (structural proteins)والأخرى مستقبلات (some are receptors) والبعض الآخر بروتينات التصاق (adhesive proteins) البروتينات التي توجد علي سطح الخلايا يبدو أنها خاصة أو نوعية (specific) لوظائف تلك الخلايا ولتطورها، ولهذا فإن بعضها يوجد فقط علي النتروفيل (neutrophils)، والبلعميات (macrophage) والليمفاويات (lymphocytes)، بينما توجد أنواع أخرى علي أنواع عديدة من الخلايا. هناك جهد كبير بدل لأجل التعرف علي جزيئات اسطح الخلايا الحبيبية، البلعميات، الليمفاويات والصفائح الدموية، هذة الجزيئات تم تصنيفها بواسطة نظام الــ (CD system) CD، وتم التعرف حتى الآن على اكثر من 80 صنف من أصناف الــ CD، ليس كلها ولكن معظمها تعتبر بروتينات، بعض هذة البروتينات (المستقبلات (مثل الــ CD4 والــ CD8 تلعب دور هام في وظائف الخلية، بينما هناك أصناف أخرى لم تعرف وظائفها حتى الآن مثل الــCD33 ، الــ CD72 والــCD78. النتروفيل تحمل الكثير من جزيئات الــ CD المختلفة على سطحها أهمها CD11a/CD18 الذي يوجد أيضا علي الليمفاويات ووحيدات النواة والخلايا

القاتلة الطبيعية والكريات البيضاء الحبيبية الأخرى و CD11b/CD18 و CD11c/CD18 إضافة إلى CD32 المستقبل الخاص بالمنطقة Fc من الجسم المضاد و CD35المستقبل الخاص بالجزيئي C3b للمتمم.

ب- الخلايا الحمضة Eosinophils :

تسمي الخلايا الحمضة بهذا الاسم نظراً لكون سيتوبلازماها يصبغ بشكل كثيف بصبغة الايوسين الحمراء الحمضية (eosin) وهي تشكل حوالي من 1 إلى 5% من أجمالي الكريات البيضاء الجائلة في الدم في الإنسان وحوالي 2% في الكلاب و10% في المواشي وهي اكبر قليلاً في الحجم من النتروفيل حيث يتراوح حجمها بين 12 و 17 ميكرومتر، وعادتاً تكون نواتها ذات فصين. الخلايا الحمضة تغادر نخاع العظم في صور غير ناضجة نسبياً حيث تغادره إلى الطحال ليتم اكتمال نضوجها فيه وتبقي هذه الكريات البيضاء في مجري الدم لمدة قصير تبلغ حوالي من 4 إلى 5 ساعات قبل أن تخرج إلى الأنسجة حيت تتولي عملية الدفاع (المناعة) ضد الطفيليات وبالذات الديدان التي قد تصيب الأحشاء, كما أنها تساعد علـــي إخماد (تلطيف) حدة تفاعلات فرط الحساسية مـــن النوع الأول (Type I hypersensitivity) وأيضا الخلايا الحمضة لها مقدرة محدودة أو غير فعالة لمقاومة الجراثيم والفطريات بذات الطريقة التي تعمل بها الخلايا العدلة ووحيدات النواة الملتهمة ولكن حبيباتها لا تحتوي علي الليسوزوم ولكنها تحتوي علي كمية كبيرة من الفوسفتيز الحامضي (acid phosphatase) والبروكسيديز (peroxidase) ويعتبر بروكسيديز الخلايا الحمضة اكثر فاعلية من بروكسيديز النتروفيل في

قتل أنواع عديدة من الأحياء الدقيقة، كما أن لها دور فـــي إزالة الفبرين المتكـــون عند حدوث الالتهاب.

للخلايا العدلة مستقبلات سطحية خاصة لمكونات المتمم (C3a) وللجسام المضاد نوع IgG, وكذلك لها مستقبلات خاصة بالجسم المضاد نوع IgE وللهستامين (Histamine) وقد لوحظ بأن عدد الخلايا الحمضة يزداد أحيانا في الأشخاص المصابين بأمراض طفيلية أو الحساسية.

ج- الخلايا البيضاء القعدة Basophils

تشكل الخلايا القعدة حوالي من 0 إلى 1% من أجمالي الكريات البيضاء الجائلة في الدم وهناك خلايا مشابه لها في التركيب والشكل تسمي الخلايا الصارية أو البدينة (Mast cells) الخلايا القعدة والصارية تعمل كوسيط في أحداث الاستجابة الالتهابية وتفاعلات فرط الحساسية من النوع الأول من خلال تحرير أو إطلاق مواد من حبيبتها والتي تسبب حدوث الاستجابة الالتهابية وتفاعلات فرط الحساسية من النوع الأول عند تنشيطها بالأجسام المضادة من نوع IgE التي تعمل كوسيط في أحداث تفاعلات الالتهاب وفرط الحساسية.

تحتوي الخلايا القعدة والصارية علي مستقبلات سطحية خاصة للجسم المضاد IgE وأخرى للـــ CD40 الخاص باللليمفاويات البائية ولذلك ارتباط لليمفاويات البائية من خلال المستقبل CD40 بالخلايا القعدة بالتعاون مع الـــ IL4 يمكن أن يؤدي إلى زيادة إنتاج الأجسام المضادة نوع .IgE أيضا هناك وسائط أخرى يمكن أن تؤدي إلى تنشيط الخلايا القعدة والصارية منها

جزيئات مكونات المتمم C3a و C4aو C5a بالإضافة إلى العوامل المحررة للهستامين والسيروتونين.

1) نظام الخلايا وحيدة النواة – الأكولة (أو الجهاز البلعمي أحادى النواة)

Monocyte- Macrophage system

تمثل وحيدات النواة الجائلة في الدم حوالي من 4 إلى 10% من مجموع كريات الدم البيضاء ، ويكون وجود وحيدات النوة في مجري الدم ما هو ألا مرحلة عبور، حيت أن هذة الخلايا بعد نضوجها تدخل الدم ومنه تهاجر إلى مختلف أنسجة الجسم، وفي الأنسجة تصبح وحيدات النواة خلايا أكولة ناضجة أو خلايا بلعمية (تعتبر وحيدات النواة خلايا أكولة غير ناضجة قبل انتقالها إلى الأنسجة من الدم) وتكون البلعميات الكبيرة منتشرة في كافة أنحاء الجسم ويطلق علي الخلايا الأكولة في الأنسجة عدة أسماء، فالخلايا الأكولة (البلعمية) التي توجد في الأنسجة الضامة تسمي الخلايا الأكولة النسيجية (Histocyte)والتي توجد في المخ يطلق عليها Microglia والبلاعم التي توجد في الكبد يطلق عليها Kupffer cells والتي توجد في الرئة تسمي Alveolar macrophage والتي توجد في الدم تسمي وحيدات النوي (monocytes)وبغض النظر عن وجودها فهي جميعا يطلق عليها جهاز الوحيدات الأكولة (monocyte–macrophage system)أو ما كان يعرف في السابق باسم الجهاز الشبكي الباطني(Reticuloendothelial system) .

توجد علي اسطح وحيدات النواة (البلعميات) مستقبلات خاصة للقطعة المتبلورة من الجسم المضاد (Fc) وبصورة خاصة النوع IgG1 والنوع

IgG3 ، وكذلك مستقبل لقطعة المتمم الثالث C3b والنوع الثاني من معقد التوافق النسيجي الأكبر (MCH class II).

من مميزات جهاز وحيدات النوى البلعمية هي قدرة خلاياه علي إعادة النشاط البلعمي لأكثر من مرة، وهذا علي عكس خلايا النتروفيل التي تقوم بعملية البلعمة لمرة واحدة فقط في الغالب. **أهم وظائف الخلايا وحيدات النواة- الأكولة (البلعميات):**

ا- تحطيم الأجسام الغريبة (الجراثيم وغيرها)، وإزالة الأنسجة والخلايا الميتة أو التي في طريقها للموت.

ب- تقديم المستضدات لليمفاويات لأحداث الاستجابة المناعية ضدها، وكذلك المشاركة في تنظيم الاستجابة المناعية.

ج- إفراز العديد من العوامل الحيوية الهامة للمناعة، مثل الانترفيرون، والانترلوكينات.

الليمفاويات

الخلايا الليمفاوية Lymphocytes

تعتبر الليمفاويات مركز الاستجابة المناعية النوعية وهي التي تعطي الجهاز المناعي القدرة علي التميز بين الذات وغير الذات و كذلك صفة التذكر. تشكل هذة الخلايا حوالي من 20 إلى 45% من أجمالي الكريات البيضاء الجائلة في الدم المحيطي، ويوجد منها نوعان هما الليمفاويات البائية (B–Lymphocytes) والليمفاويات التائية (T–Lymphocytes) ، تمثل الليمفاويات البائية حوالي من 15إلى 20% من مجموع الليمفاويات، بينما الليمفاويات التائية تشكل حوالي من 80 إلى 85% من مجموع الليمفاويات في الدم.

أن وجود الخلايا الليمفاوية في أماكن مختلفة من الجسم (الدم المحيطي ، الطحال ، العقد الليمفاوية، الثايمس، اللوزتين، وغيرها من الأعضاء والأنسجة الأخرى) يؤدي إلى تخصص وظيفي لكل خلية ليمفاوية. ومع أن الخلايا الليمفاوية تبدو متشابها عند رؤيتها تحت المجهر الضوئي، وأنها جميعاً تنحدر من خلية أساسية واحدة إلا أن تجمعاتها تتطور تحت تأثير أشارت تخليق وتميز مختلفة تؤدي إلى اختلافات في النواحي التركيبية والوظيفية لها، حيت أن عند تعرض الخلايا الليمفاوية لتحفيز بالمستضد المناسب لها في الأعضاء الليمفاوية الثانوية فأنها تخصب (تتهيج وتتضخم) وتتبعها تغيرات شكلية (morphologic change) تكون نتيجتها النهائية هي أن الخلايا الليمفاوية البائية (B–Lymphocytes) تتكاثر وتنتج أعداد كبيرة من خلايا البلازما

(plasma cells) تقوم بإنتاج وإفراز الأجسام المضاد لتنخرط في أداء المناعة الخلطية وأخرى خلايا ذاكرة (Memory cells) تبقي كمخزون احتياطي ، بينما تنشيط الخلايا التائية بالمستضد المناسب، يؤدي إلى تضخمها وتكاثرها وإنتاجها لأعداد هائلة من الخلايا التائية المحسسة أو المنشطة (Sensitized T–cells)تدور بالتبادل بين اللمف والدم والليمف لتتولي دور المناعة الخلوية ويبقي عدد من الخلايا التائية المنشطة في الأنسجة كخلايا ذاكرة.

وعلية فإن الليمفاويات (الخلايا الليمفاوية) تقسم إلى مجموعتين رئسيتين هما الخلايا الليمفاوية البائية والخلايا الليمفاوية التائية، وذلك استنادا علي العلامات والمستقبلات السطحية الموجودة عليها وعلى مواقع تطورها إضافة إلي أنزيماتها واستجابتها لمحفزات تنشيطها وانقسامها.

الخلايا الليمفاوية البائية B–lymphocytes

حوالي من15 إلى 20% من الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي (Peripheral blood) هي خلايا ليمفاوية بائية، وهذه هي الخلايا المسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة وبالتالي هي المسؤولة عن أحداث الاستجابة المناعية الخلطية، فبعد تعرضها للمستضد المناسب تكبر وتنقسم إلى خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة (الجلوبيولينات المناعية)، ويتحول جزء من الخلايا المنقسمة إلى خلايا ذاكرة، تساهم في حالة التعرض لنفس المستضد مرة أخرى إلى أحداث استجابة مناعية فورية وقوية.

أن التطور الوظيفي والعلامات المميزة لهذه الخلايا يتم تحت تأثير عوامل تفرز من خلايا النخاع الأحمر (النقي الأحمر) أو الجهاز الهضمي وهذه

العوامل تضم الانترليوكين-4 والانترليوكين-5 (Interleukine-4, 5) و (Interleukine-5الذي تفرزه الخلايا التائية المساعدة المنشطة activated T-helper)، وتوجد هذة الخلايا مرتبة في اللب الأبيض المحيطي للطحال والمنطقة الخارجية لقشرة العقد الليمفاوية.

تتميز الخلايا الليمفاوية البائية بوجود مستقبلات خاصة علي سطحها عبارة عن جلوبيولينات مناعية، كما يمكن تميز هذة الخلايا بواسطة علامات الـــ = CD (Cluster of differentiation عناقيد تميز الموجودة علي سطحها والتي هي عبارة عن بروتينات سكرية (Glycoproteins) ، حيث يوجد علي سطح الخلايا البائية العلامات ، CD19، CD20، و CD21 وكذلك بواسطة المستقبلات الموجودة سطحها والخاصة بالصنف الثاني لمعقد مركب التوافق النسيجي الأكبر وأيضا بالمستقبلات الخاصة بالمتمم خصوصا C1q، C3b، و C4b ، والمستقبل الخاص بالمنطقة Fc للجلوبيولين المناعي. IgG

مع أن جميع الخلايا الليمفاوية البائية لها العديد من المميزات والخصائص المشتركة ألا انه يمكن تقسيمها إلى مجاميع دنيا اعتمادا علي نمط) للخلايا التيμالجلوبيولين المناعي (Ig) الذي تفرزه وعلية فأنها تصنف إلى B للخلايا التي تفرز (IgA ،) α للخلايا التي تفرز (IgG ، وBγ تفرز (IgM ، و B (للخلايا التي تفرز) IgE للخلايا التي تفرز (IgD ، وBδ وB في الدم المحيطي الغالبية العظمي من الليمفاويات البائية تحمل IgG و IgM بينما في الأغشية المخاطية الغالبية العظمي من الليمفاويات البائية تحمل .IgA يجب ملاحظة أن الخلايا البلازمية مع أنها خلايا متطورة عن الليمفاويات

البائية وتحتوي على جلوبيولينات مناعية إلا أنها لا تحتوي على العلامات والمستقبلات السطحية الموجودة على الليمفاويات البائية قبل تطورها إلى خلايا بلازمية وذاكرة.

الخلايا البلازمية Plasma Cells

تتطور الخلايا البلازمية عن الخلايا الليمفاوية البائية المنشطة بالمستضد الغريب، وبالإمكان تميز سلسلة من الخلايا المتوسطة من ناحية الشكلية (morphology) بين الليمفاويات والخلايا البلازمية والتي يطلق عليه بلازمابلاست (plasmablasts) وهذه تتطور أو تنتج في الأعضاء الليمفاوية الثانوية في المنطقة التي يحدث فيها التعاون بين الليمفاويات البائية والتائية. إذا الــبلازمابلاست توجد في الحافة بين قشرة العقد الليمفاوية (lymph node cortex) وجار القشرة (paracortex) ومنطقة الغشاء (mantle zone)في الطحال، وما أن تتطور إلى خلية بلازمية ناضجة كاملة عادتا تهاجر تلك المنطقة لتتوزع في أنحاء مختلفة في الجسم. يوجد اكبر عدد من الخلايا البلازمية في الطحال والطبقة الداخلية للعقد الليمفاوية وفي نخاع العظم.

الخلايا البلازمية هي خلايا بيضاوية الشكل (ovoid cells) يبلغ قطرها من 8 إلى 9 ميكرومتر، وتوجد بها نواة دائرية غير مركزية تحتوي علي كرومتين موزع بغير انتظام (unevenly distributed chromatin) ، كما يوجد بالخلايا البلازمية اندوبلازما شبكي خشن يصبغ بقوة بالصبغات القاعدية basic dyes والبيرونين (pyronin) وتعتبر الخلايا البلازمية خلايا متميزة بدرجة عالية ، كما تعتبر خلايا نهائية أي أنها لا تكون أي نوع آخر من

الخلايا. عمر الخلايا البلازمية متباين فبعضها يعيش لفترات قصير تتراوح بين 3 و 4 أيام وبعضها الآخر يعيش لفترة بين 3 و 4 أسابيع.

في العادة الخلايا البلازمية تكون قادرة علي تصنيع حتى 300 جزيء الجلوبيولينات المناعية (immunoglobulin molecules) في الثانية. السلاسل الثقيلة والخفيفة للجلوبيولينات المناعية تصنع علي الريبوسومات المتعدد (polyribosomes)، ثم تفرز في تجويف الاندوبلازما الشبكية ، حيث تقترن السلسلتين لتكون جلوبيولين مناعي كامل. الجلوبيولين المناعي المنتج بواسطة الخلايا البلازمية له مستقبلات للخلايا البائية ذات خصوصية مماثلة للخلية البائية الأم.

خلايا الذاكرة Memory Cells

نوعين من الخلايا تتطور عن الخلايا البائية عقب تنشيطها بالمستضد ، النوع الأول الخلايا البلازمية التي أشير أليها أعلاه والنوع الثاني خلايا الذاكرة ، وخلايا الذاكرة تعتبر من الخلايا الحساسة للمستضد المخزونة إلى حين الحاجة أليها عند التعرض إلى ذات المستضد الذي حث الخلايا البائية الأصلية علي إنتاجها، خلايا الذاكرة قد يتم إنتاجها بذات الخلايا البائية التي أنتجت الخلايا البلازمية أو قد يتم إنتاجها بواسطة أصناف أخرى من الخلايا البائية. خلايا الذاكرة ليست مثل الخلايا البلازمية حيث ليس لها شكل مميز و لكنها قد تعتبر خلايا ليمفاوية صغيرة. أيام قليلة من دخول المستضد خلايا الذاكرة تبداء في الانقسام، وتطورها يحتاج إلى وجود الانترلوكين 1 و 5 (IL-1 and IL5)وكذلك المكون الثالث للمتم .خصوصية مستقبلات خلايا الذاكرة تبقي بشكل كبير مشابه للخلايا البائية الأم ، ولكن شراهتها (آلفتها)

للمستضد قد تزداد وهذا قد يكون عائد للطفرة الجسدية (somatic mutation) أعداد كبيرة من خلايا الذاكرة تغادر الطحال والعقد الليمفاوية إلى نخاع العظم وبهذا يعتبر نخاع العظم أهم مصدر للأجسام المضادة في الاستجابة الثانوية.

الخلايا الليمفاوية التائية T–Lymphocytes

تشكل الخلايا الليمفاوية التائية حوالي من 80 إلى 85% من أجمالي الليمفاويات في الدم المحيطي وهي تنحدر من نخاع العظم الأحمر وتتمايز في غدة الثوتة تحت تأثير الهرمونات المفرزة من قبل نسيج الثايموسة . الليمفاويات التائية المنتجة تقسم إلي مجموعة من الأصناف الفرعية (Subpopulation)اعتمادا علي الوظيفة والعلامات السطحية الموجودة عليها ، وبشكل عام تتولي الليمفاويات التائية وظيفتين أساسيتين الأولى وظيفة مؤثرة (Effector Function)، والثانية وظيفة منظمة (Regulatory Function)، الوظيفة المؤثرة تتمثل في التحلل أو القتل الخلوي للخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية وكذلك إنتاج اللمفوكين (Lymphokine)، والوظيفة المنظمة تتمثل في حث (تشجيع) أو تثبط عمل الخلايا الليمفاوية المؤثرة الأخرى(B and T cell) .

كما أشير أعلاه يمكن تميز أو تقسيم الليمفاويات التائية إلى عدة أنواع بواسطة التعرف علي العلامات السطحية الموجودة عليها وهذه العلامات هي:
CD2 المستقبل الخاص بكريات الدم الحمراء للأغنام (Sheep red blood cell ,{SRBC}) وهذا المستقبل يعتبر مستقبل الشائع في جميع أصناف الخلايا التائية. حيث انه عندما تحضن الخلايا الليمفاوية التائية مع كريات الدم

الحمراء للأغنام, فأن الكريات الحمراء للأغنام ترتبط مع الخلايا التائية وتشكل الشكل الزهري CD3 Rosettes هذا المستقبل يمثل جزء من معقد مستقبلات المستضد للخلايا التائية.

CD4 هذا المستقبل يمثل مستقبل لصنف الثاني (MHC class–II) من معقد مركب التوافق النسيجي الأكبر.

CD8 هذا المستقبل يمثل مستقبل لصنف الأول (MHC class–I) من معقد مركب التوافق النسيجي الأكبر.

– يجب ملاحظة بأن جميع أصناف الخلايا التائية تتميز بوجود 3 أنواع فقط من تلك المستقبلات، واهم هذة الأنواع الفرعية الرئيسية لليمفاويات التائية هي:

الخلايا التائية المساعدة T–Helper Cells

وهي الخلايا المسؤولة عن إنتاج اللمفوكين–2 الذي يقوم بدور المنظم الإيجابي من خلال مساعدة الخلايا البائية في تحفيزها أو تشجيعها علي إنتاج الأجسام المضادة ومساعدة تحفيز الخلايا التائية المؤثرة في أحداث الاستجابة المناعية الخلوية. هذا النوع من الخلايا يشكل العدد الأكبر من مجموع الخلايا التائية المختلفة. تتميز الخلايا التائية المساعدة بوجود المستقبلات التالية علي أسطحها(CD2, CD3, CD4 أي تكون موجبة للعلامة السطحية CD4).

الخلايا التائية السامة للخلاياT-Cytotoxic Cells

هذه الخلايا تلعب دور مهم في الدفاع ضد، والتخلص من الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية وفي عملية رفض الأنسجة المغروسة الغريبة (أي أنها تقوم بوظيفة القتل الخلوي). وتتميز هذة الخلايا بوجود المستقبلات التالية علي أسطحها CD2 ، CD3 و CD8 أي تكون موجبة للعلامة السطحية CD8.

الخلايا التائية المثبطة – الكابحة T-Suppressor Cells :

الخلايا التائية المثبطة وهي الخلايا المسؤولة عن إنتاج اللمفوكين-2 الذي يقوم بدور المنظم السلبي حيت تعمل هذة الخلايا علي كبح نشاط الخلايا البائية لتحد من إنتاجها للأجسام المضادة وكبح نشاط الخلايا التائية المساعدة ، وتتميز هذة الخلايا بوجود المستقبلات التالية علي أسطحها CD2 ، CD3 وCD8 أي تكون موجبة للعلامة السطحية CD8 مع ملاحظة بأنة من الصعب التفريق بين الخلايا التائية الكابحة والتائية السامة للخلايا، حيث أن جميعها تحمل ذات المستقبلات ، ويعتقد البعض بعدم وجود خلايا تائية كابحة إطلاقا ، وأن الخلايا التائية السامة للخلايا تقوم بوظيفة التسمم الخلوي ووظيفة التثبيط ، وتقوم بوظيفة التثبيط بفعل نشاطها السمي.

الخلايا القاتلة (Killer cells)

هي مجموعة من الخلايا الليمفاوية التي لها دور مهم في أحداث الاستجابة المناعية وتقوم بوظيفة القتل (التسمم (الخلوي للخلايا الوسيطة بالخلايا

المعتمدة علي الأجسام المضادة Antibodies-Dependent Cell- Mediated Cytotoxcity (ADCC) .

الخلايا القاتلة الطبيعية (NK = Natural Killer Cells)

هي عبارة عن خلايا لليمفاوية كبيرة حبيبية غير أكولة تشكل حوالي 3% من مجموع الليمفاويات في الدورة الدموية، توجد بشكل رئيسي في الأعضاء الليمفاوية الثانوية، كما يوجد عدد قليل منها في نخاع العظم هذة الخلايا لا تحتوي علي علامات سطحية كالتي توجد علي الخلايا البائية أو التائية (أي العلامات أو المستقبلات التالية الـــCD2 ، CD3 ، CD4 ، CD8 أو CD19 CD20 و CD21 ولذلك تسمي هذة الخلايا بـــ Null Cells، كما أنها لا تحتاج إلى تحفيز مسبق لكي تتكون بل تنتج بصورة طبيعية ، كما أنها لا تعتمد على وجود ارتباط مع MHC class-I أو MHC class-II للقيام بوظائفها.

من وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية هي قدرتها على تميز وقتل الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية والأنسجة المغروسة الغريبة، كما تقوم أيضا بوظيفة القتل (التسمم) الخلوي للخلايا الوسيطة بالخلايا المعتمدة علي الأجسام المضادة . (ADCC) كما يعتقد بأن لها نشاط مضاد لبعض أنواع البكتريا مثل Staphylococcus aureus و Salmonella typhimuriumوكذلك بعض الفطريات.

المناعة (النوعية) المكتسبة Acquired (Specific) immunity

عندما تتمكن الأجسام الغريبة والجراثيم من اختراق حواجز دفاعات المناعة الطبيعية فأن الجسم يقوم ببناء وسائل دفاعية مناعية إضافية تتولى

مهمة الدفاع عن الجسم، تساهم في هذه الدفاعات الأجسام المضادة والخلايا البلعمية (البلعميات) الكبيرة والخلايا الليمفاوية (الليمفاويات) وجهاز المتمم.

المناعة النوعية (المكتسبة) ليست مثل المناعة الفطرية (الطبيعية) فهي استجابة مناعية مكتسبة ضد التنبيه بواسطة مستضدات غريبة، هذا التنبيه ينتج عنه اكتساب ذاكرة مناعية وإنتاج أجسام مضادة (أو خلايا تائية) تتفاعل بشكل نوعي مع المستضدات التي أدت إلي إنتاجها.

وهكذا فإن التخصصية والتنوع والذاكرة هي أهم مميزات المناعة المكتسبة، بالإضافة إلي القدرة علي التميز بين الذات وغير الذات.

إن طبيعة عمل المناعة الطبيعية والمكتسبة هي علاقة متصلة ومكملة لبعضهما البعض حيت أن عمل المناعة الطبيعية هي توفير الوسائل الأساسية أهم الأولية لمقاومة الأجسام الغريبة والجراثيم التي تحاول إلي تغزو الجسم بينما دور المناعة المكتسبة هو توفير مناعة نوعية قوية وفاعلة لتطوير وتعزيز فاعلية المناعة الطبيعية وتوفير الذاكرة المناعية لتذكر الأجسام الغريبة إذا ما كررت مهاجمة الجسم مرة أخرى.

يوجد نوعان للمناعة المكتسبة هما:

أولاً: المناعة المكتسبة الفاعلة Active Acquired Immunity :

وهي المناعة التي يكونها الفرد عقب التعرض المباشر لمستضدات غريبة (بكتريا أو فيروسات) أو لمنتجاتها وهذا الاتصال المباشر بالمستضدات الغريبة قد يكون بسبب :

1) إصابة سريريه، أو تحت سريريه Clinical or subclinical infection.

2) حقن احياء دقيقة حية أو ميتة أو مستضداتها. The injection of live or killed microorganisms or their antigens

3) امتصاص منتجات البكتريا (مثل السموم) The absorption of bacterial products (e.g.` toxins). هذا النوع من المناعة يكون للجسم دور فعال وإيجابي في أحداثها من خلال استجابة الجسم المناعية المتمثلة في إنتاج أجسام مضادة نوعية (مناعة خلطية) أو تكوين خلايا مناعية لمقاومة الإصابة (مناعة خلوية) أو الاثنان معاً ضد الجراثيم أو الفيروسات أو اللقاحات المحقونة بأنواعها المختلفة أو الرقع الغريبة المنقولة للعائل. من عيوب هذا النوع من المناعة المكتسبة هي أنها ليست فورية مثل المناعة المنفعلة، وإنما تحتاج إلي وقت طويل حتى تتكون، ولكن من مميزاتها أنها تبقي لفترة طويلة ويمكن إعادة حثها مرة أخرى عند التعرض للعدوى للمرة الثانية بذات مسبب العدوى الأول أو بحقن المستضد الغريب مرة أخرى لتعزيزها جرعة مقوية booster dose كما يحدث عند التطعيم أو بإعادة غرس رقعة مخالفة من نفس المتبرع السابق.

المناعة المكتسبة الفاعلة تقسم إلي نوعين هما:

1) مناعة مكتسبة فاعلة طبيعية Natural active acquired immunity: وهى المناعة التي يكتسبها الفرد عقب الإصابة بمرض ما تم

الشفاء منه (مثل الجراثيم أو منتجاتها أو الفيروسات أو نقل رقعة مخالفة) حيث أن الجسم يكون أجسام مضادة نوعية أو خلايا مناعية نوعية لمقاومة مسببات المرض تلك إذا ما تكررت العدوى بها. تختلف مدة بقاء واستمرار هذة المناعة في الجسم حسب نوع مسبب العدوى.

2) مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية Artificial active acquired immunity: هذا النوع من المناعة يمكن استحداثه في الجسم بحقن أنواع مختلفة من اللقاحات الميتة أو الحية المضعفة أو منتجات الجراثيم والفيروسات أو السموم المختزلة مثال على ذلك لقاح شلل الأطفال والطعم الثلاثي البكتيري (الدفتيريا ، الكزاز والسعال الديكى).

ثانياً: المناعة المكتسبة الغير فاعلة (المنفعلة Passive Acquired) Immunity : وهي المناعة التي لا يكون لجسم العائل أي دور في تكوينها، وإنما يتحصل عليها من خلال نقل أجسام مضادة (أمصال) وقائية بشكل طبيعي أو اصطناعي من مصدر آخر (إنسان أو حيوان) يم تكوينها أو تحضيرها فيه. هذا النوع من المناعة يعطي حماية فورية ولكن مؤقتة ، حيث أنها تبقي لفترة محدودة (من 3 إلى 4 أسابيع) وهي عادتا تستعمل للأغراض الوقائية أو العلاجية في حالات الأوبئة أو الجروح.

هناك نوعان للمناعة المكتسبة الغير فاعلة هما:

ا- المناعة المكتسبة الغير فاعلة الطبيعية Natural passive acquired immunity: وهي المناعة التي يكتسبها الطفل أو الجنين من ألام عن طريق المشيمة أثناء وجودة في الرحم أو عن طريق الرضاعة الطبيعية من ألام بعد الولادة.فمثلا لو أن الأم كانت مطعمة ضد الكزاز أو الحصبة الألمانية فأن

الأجسام المضادة لتلك الطعوم تنتقل إلي الجنين أو الطفل عبر المشيمة أو الرضاعة وتوفر حماية للطفل ضد تلك الأمراض كما الأجسام المضادة الأخرى التي يتحصل عليها الطفل من ألام توفر له حماية ضد العديد من الإصابات أثناء مراحل تطوره الأولى ، مثل الجسم المضادة IgA الذي يتحصل علية الطفل من حليب الأم.

ب- المناعة المكتسبة الغير فعالة الاصطناعية Artificial passive acquired immunity: وهي المناعة التي يكتسبها الفرد (العائل) بواسطة نقل (حقن) أمصال وقائية إليه تحتوي على أجسام مضادة جاهزة لأمراض مختلفة . مثال على ذلك المصل الذي يعطى للوقاية أو كعلاج لمرض الكزاز.

تحدث تفاعلات الاستجابة المناعية المكتسبة من خلال آليتين رأسيتين هما:

1) المناعة الخلطية :Humoral immunity وهي المناعة المتكونة بواسطة الأجسام المضادة ، أي هي الحالة المناعية الناشئة عن إنتاج الأجسام المضادة)الجلوبيولينات المناعية (Immunoglobulins التي تقوم بعملها في غياب الخلايا المناعية التي أنتجتها . وهذه الأجسام المضادة أما أنها تكونت نتيجة التعرض لمستضد حث الخلايا الليمفاوية (خلايا البلازما) علي تكوينها بشكل طبيعي ، أو أنها تتواجد بشكل اصطناعي عن طريق إعطاء (حقن) مصل يحتوي علي أجسام مضادة ، أو انتقال الأجسام المضادة من ألام إلي طفلها عبر المشيمة (IgG) أثناء الحمل أو عبر الرضاعة (IgA) ، الحالة الأولى ينتج عنها تكون مناعة مكتسبة فعالة طبيعية والحالة الثانية ينتج عنها

تكون مناعة مكتسبة غير فعالة (منفعلة) اصطناعية ولذا من الممكن نقل هذة المناعة من شخص لأخر بواسطة نقل الدم (مصل الدم).

2) المناعة الخلوية Cell–mediated immunity : تنشأ الاستجابة المناعية الخلوية عن الخلايا الليمفاوية التائية والتي تتمكن من إفراز اللمفوكينات (Lymphokines) بعد تعرضها للمستضد والذي يؤدي إلى سرعة تحرك وتنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة (البلعميات الكبيرة) لتقوم بعملية مهاجمة الأجسام الغريبة وتقديمها لليمفاويات التائية. عادتا ينتج عن لاستثارة المناعية الخلوية نوعين من الخلايا هي الخلايا الليمفاوية التائية (الخلايا التائية السامة للخلايا) وحيدة النسلية والتي تهاجم المستضد (الجسم الغريب) والأخرى خلايا الذاكرة المسؤولة عن الاستجابة المناعية الخلوية الثانية في حالة تعرض الجسم للمستضد الغريب مرة أخرى.

تتولى المناعة الخلوية الدفاع ضد مسببات الأمراض وبصورة خاص التي تتخذ من الخلايا (Intercellular) مكان لها وضد الطفيليات والنسيج الغير متوافق المنقول للعائل وتدمير الخلايا السرطانية، كما أنها تدخل في أحداث تفاعلات فرط الحساسية.

يشارك في المناعة الخلوية بالإضافة إلى الخلايا التائية والبلعميات الكبيرة، خلايا أخرى مثل الخلايا القاتلة والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا الملتهمة (الأكولة) وحيدة النواة.

اللقاحات Vaccines

اللقاح أو الطعم: هو عبارة عن مستضد قادر علي أحداث المناعة وغير قادر علي أحداث المرض.

التلقيح أو التطعيم Vaccination : وهي عملية تعريض أو إعطاء شخص ما بشكل عمدي الجراثيم (اللقاح أو الطعم) المسببة للمرض حية أو ميتة أو سمومها المختزنة لغرض حث الجسم علي تكوين حالة من المناعة ضد تلك الجراثيم أو ضد سمومها دون أن يكون لتلك الجراثيم أو سمومها القدرة علي أحداث المرض.

أنواع اللقاحات:

تصنف اللقاحات حسب نوع المادة التي أعدت منها و طريقة أعدادها كما يلي:

1) اللقاحات الحية المضعفة (Live attenuated vaccines) وهي عبارة عن لقاحات تحتوي علي معلق لجراثيم أو فيروسات حية تم أضعافها بالحرارة أو الزراعة المتكررة بحيث تفقد قدرتها علي أحداث المرض واحتفظت بقدرتها علي استثارة تكوين مناعة فاعلة.

أهم اللقاحات الحية المضعفة:

ا- لقاحات فيروسية مضعفة مثل:- لقاح ضد النكاف (Mump)) ، لقح الجدري ((Smallpox، لقاح الحصبة (Rebella) و لقاح الحصبة الألمانية (Measles)

ب- لقاحات جرثومية مضاعفة مثل : لقاح التدرن (السل -$_2$(BCG)).

اللقاحات الميتة (Killed Vaccines)

وهي عبارة عن لقاحات تحتوي علي معلق من الجراثيم أو الفيروسات المقتولة بالحرارة أو المعالجة الكيميائية أو الإشعاعية **ومن أمثلتها:**

ا- لقاحات جرثومية ميتة :- مثل لقاح التيفود (Typhoid) ، لقاح السعال الديكى(Pertussis or whooping cough)

ب- لقاحات فيروسية ميتة مثل: لقاح السعار (داء الكلب) (Rabies) لقاح الأنفلونزا (Influenza) .

3) السموم المختزلة :(Toxoid) :

وهي السموم الخارجية التي تفرزها بعض الجراثيم وضعفت بالحرارة أو المعالجة الكيميائية (الفورمالين) بحيث تفقد سميتها وتحتفظ بقدرتها علي تكوين المناعة مثال ذلك لقاح الخناق (Diphtheria)ولقاح الكزاز (Tetanus).وهذا النوع من اللقاحات عادتا يعطي مرتين ليكون مناعة فعالة جرعة مقوية أولى تم تعقبها جرعة ثانية قد تعقبها جرعة مقوية (معززة.(Booster

4) لقاحات مشتقات الجراثيم-:Bacterial Deviate Vaccines وهي لقاحات تستخدم فيها أجزاء معينة من الجراثيم تحتوي علي مستضدات تلك الجراثيم مثل شعيرات الجراثيم (Pili) المسببة لمرض السيلان (الزهري ((Syphilis)ومن أمثلتها لقاح السيلان ولقاح التهاب السحايا.(Polio) .

عندما تتمكن الأجسام الغريبة والجراثيم من اختراق حواجز دفاعات المناعة الطبيعية فأن الجسم يقوم ببناء وسائل دفاعية مناعية إضافية تتولى مهمة الدفاع عن الجسم، تساهم في هذة الدفاعات الأجسام المضادة والخلايا البلعمية (البلعميات) الكبيرة والخلايا الليمفاوية (الليمفاويات) وجهاز المتمم. المناعة النوعية (المكتسبة) ليست مثل المناعة الفطرية (الطبيعية) فهي استجابة مناعية مكتسبة ضد التنبيه بواسطة مستضدات غريبة، هذا التنبيه ينتج عنه اكتساب ذاكرة مناعية وإنتاج أجسام مضادة (أو خلايا تائية) تتفاعل بشكل نوعي مع المستضدات التي أدت إلي إنتاجها.

وهكذا فإن التخصصية والتنوع والذاكرة هي أهم مميزات المناعة المكتسبة، بالإضافة إلي القدرة علي التميز بين الذات وغير الذات.

أن طبيعة عمل المناعة الطبيعية والمكتسبة هي علاقة متصلة ومكملة لبعضهما البعض حيت أن عمل المناعة الطبيعية هي توفير الوسائل الأساسية أهم الأولية لمقاومة الأجسام الغريبة والجراثيم التي تحاول إلي تغزو الجسم بينما دور المناعة المكتسبة هو توفير مناعة نوعية قوية وفاعلة لتطوير وتعزيز فاعلية المناعة الطبيعية وتوفير الذاكرة المناعية لتذكر الأجسام الغريبة إذا ما كررت مهاجمة الجسم مرة أخرى.

الاستجابة المناعية Immune Response

عند تعرض الجسم للغزو من أجسام غريبة (مستضدات غريبة) فان الجاهز المناعي للجسم يقوم بدورة لتخلص من الجسم الغريب بواسطة سلسلة من التفاعلات المناعية والتي تعرف بالاستجابة المناعية. الجهاز المناعي لكي يقوم بعملة بصورة سليمة يحتاج إلي أربع مكونات أساسية هي:

ا- طريقة لحجز ومعالجة (أو التعامل مع) المستضد.

ب- آلية نوعية لتعامل مع أو التفاعل بشكل نوعي مع المستضد أو بعبارة أخرى خلايا حساسة للمستضد.

جـ- خلايا لإنتاج الأجسام المضادة أو الاشتراك في المناعة الخلوية.

د- خلايا لتذكر كل المعلومات (الأحداث) عن المستضد والتفاعل معه بشكل نوعي في حالة ما كرر مهاجمة الجسم مستقبلاً.

تحدث تفاعلات الاستجابة المناعية المكتسبة من خلال آليتين رأسيتين هما:

1) المناعة الخلطية Humoral immunity : وهي المناعة المتكونة بواسطة الأجسام المضادة، أي هي الحالة المناعية الناشئة عن إنتاج الأجسام المضادة (الجلوبيولينات المناعية Immunoglobulins التي تقوم بعملها في غياب الخلايا المناعية التي أنتجتها. وهذه الأجسام المضادة أما أنها تكونت نتيجة التعرض لمستضد حث الخلايا الليمفاوية (خلايا البلازما) علي تكوينها بشكل طبيعي، أو أنها تتواجد بشكل اصطناعي عن طريق إعطاء (حقن) مصل يحتوي علي أجسام مضادة، أو انتقال الأجسام المضادة من ألام إلي

طفلها عبر المشيمة (IgG) أثناء الحمل أو عبر الرضاعة (IgA) ، الحالة الأولى ينتج عنها تكون مناعة مكتسبة فعالة طبيعية والحالة الثانية ينتج عنها تكون مناعة مكتسبة غير فعالة (منفعلة) اصطناعية ولذا من الممكن نقل هذه المناعة من شخص لأخر بواسطة نقل الدم (مصل الدم).

2) المناعة الخلوية Cell-mediated immunity : تنشأ الاستجابة المناعية الخلوية عن الخلايا الليمفاوية التائية والتي تتمكن من إفراز اللمفوكينات (Lymphokines) بعد تعرضها للمستضد والذي يؤدي إلى سرعة تحرك وتنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة (البلعميات الكبيرة) لتقوم بعملية مهاجمة الأجسام الغريبة وتقديمها لليمفاويات التائية.

عادة ينتج عن لاستثارة المناعية الخلوية نوعين من الخلايا هي الخلايا الليمفاوية التائية (الخلايا التائية السامة للخلايا) وحيدة النسلية (monoclonal) والتي تهاجم المستضد (الجسم الغريب) والأخرى خلايا الذاكرة المسئولة عن الاستجابة المناعية الخلوية الثانوية في حالة تعرض الجسم للمستضد الغريب مرة أخرى.

تتولى المناعة الخلوية الدفاع ضد مسببات الأمراض وبصورة خاص التي تتخذ من الخلايا (Intercellular) مكان لها وضد الطفيليات والنسيج الغير متوافق المنقول للعائل وتدمير الخلايا السرطانية، كما أنها تدخل في أحداث تفاعلات فرط الحساسية.

يشارك في المناعة الخلوية بالإضافة إلى الخلايا التائية والبلعميات الكبيرة، خلايا أخرى مثل الخلايا القاتلة والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا الملتهمة (الأكولة) وحيدة النواة.

1) إزالة المستضد (الغريب) Elimination of antigen

في حالة حقن مستضد غريب في الوريد فأن أزالته ذلك المستضد تتم عبر ثلاثة مراحل هي :

المرحلة الأولى The first phase :

هذه المرحلة تستغرق من 10 إلى 20 دقيقة إذا كان المستضد المستعمل دقائقي (غير ذائب) ، وهذا الوقت اللازم لتوازن المستضد في الأنسجة والسوائل، حيث أنه تقريبا 90% من المستضدات تتم أزالته خلال دورتها أو مرورها الأول عبر الكبد والرئتين والطحال بواسطة البلعمة المكثفة للمستضدات في تلك الأجهزة بواسطة الخلايا البلعمية المتواجدة فيها . المستضد الدائب لا تتم إزالة بسرعة بسبب بطئ احتساءه بواسطة الخلايا (pinocytic up take by cells)ولكن إذا ما تجمع أو تكدس (Aggregation)المستضد فأن إزالة تتم بشكل أسرع ، مما يدل علي أن حجم المستضد مهمة في عملية البلعمة والاحتساء بواسطة الخلايا.

المرحلة الثانية The second phase

وهي المرحلة التي تتم فيها عملية هدم تحللي وإزالة تدريجية (gradual catabolic degradation and removal process) وهذه المرحلة تستغرق فترة من 4 إلى 7 أيام وهي تمثل عملية تحليل أنزيمي تدريجي وهضم للمستضد (gradual enzymatic hydrolysis and digestion of the antigen)، تحديد زمن هذه الفترة ينظم بواسطة القدرة الأنزيمية

للعائل. وفي حالة فشل العائل في إنتاج الأجسام المضادة فأن هذه المرحلة قد تمتد إلى عدة أسابيع وتكون هي المرحلة الأخيرة في إزالة المستضد.

المرحلة الثالثة The third phase :

في المرحلة النهائية لأزالت المستضد، مرة أخرى هناك سرعة في الإزالة وهذه المرحلة في بعض الأحيان تسمي مرحلة الإزالة بالتقطيع أو التجزئة وهي نتيجة تكون أجسام مضادة نوعية جديدة (أي أجسام مضادة نوعية تكونت كاستجابة من الجهاز المناعي ضد المستضد الغريب الذي تم حقنة) تتحد مع المستضد مما يؤدي إلى تنشيط عملية البلعمة والهضم والإزالة للمستضد. الإزالة الكاملة للمستضد من جسم العائل ربما تستغرق عدة شهور أو حتى عدة سنوات.

الاستجابة المناعية الأولية The primary response :

يلي دخول مستضد غريب للجسم (لأول مرة) فترة من التلكؤ (lag period)أو الكمون (latent period) تمتد لعدة أيام قبل أن تكشف الأجسام المضادة في المصل فترة الكمون latent period أو التلكؤ هذه (تسمى أحيانا فترة الحث (induction period تختلف، فهي قد تستغرق فترة من عدة ساعات إلى عدة أيام اعتمادا علي نوع المستضد وكميتة وطريقة دخوله للجسم، بالإضافة إلى نوع العائل وصحته وحساسية الاختبار المستخدم في الكشف عن الجسم المضاد، ففي العادة يظهر الجسم المضاد .

أعداد المستضد Antigen Processing

في الواقع أن الآلية التي أشير أليها أعلاه في استجابة جسم العائل المناعية ضد المستضدات الغريبة لا تتم بهده البساطة ، وإنما يسبق ذلك أعداد وتقديم للمستضد لتتعرف عليه الخلايا المحدثة للاستجابة المناعية وكذلك لو أن كل المستضدات الغريبة تتم بلعمتها وتحطيمها كليا بواسطة الخلايا الأكولة فليس هناك حاجة لحث المناعة وأحداث استجابة مناعية ولذلك على الأقل جزاء بسيط من المستضد يبقي لاستثارة الخلايا الحساسة للمستضدات الغريبة لأحداث استجابة مناعية لها. البلعميات الكبيرة تعتبر من أهم الخلايا التي لها القدرة على أعداد المستضد (antigen processing) لغرض أحداث استجابة مناعية فاعلة. أن أعداد المستضد يتطلب تقديمه بصورة مناسبة لعدد من الخلايا الحساسة للمستضدات مثل الخلايا التائية المساعدة إذا كان المستضد خارجي (exogenous antigen) ، أو للخلايا التائية السامة إذا كان المستضد داخلي(endogenous antigen) يتم أعداد المستضد الخارجي على ثلاثة مراحل ، في المرحلة الأولى تقوم البلعميات ببلعمت المستضد الغريب مما يؤدي إلي تحطمه إلي جزيئات ببتيدية قصيرة (تتكون من حوالي 10 إلي 20 حامض أميني)، والمرحلة الثانية يتم فيها ارتباط الجزيئات الببتيدية القصيرة للمستضد مع الصنف الثاني من مركبات التوافق النسيجي الأكبر (MHC class–II) ، وأخيرا تحمل تلك الجزيئات الببتيدية المرتبطة مع الـــ MHC class–IIإلي سطح الخلية مما يؤدي إلي التعرف علية بواسطة الخلايا التائية المساعدة (T–helper cell) والتي بدورها تقوم بتحفيز (تنشيط) الخلايا الليمفاوية البائية الحاملة لمستقبل المستضد على التكاثر (عمل

نسيله) وإفراز أجسام مضادة نوعية لذلك المستضد. الليمفاويات إذا كان المستضد داخلي مثل البروتينات التي تكونها الفيروسات داخل الخلية التي تصيبها ففي هذة الحالة الجزيئات الببتيدية للمستضد ترتبط مع الصنف الأول لمركبات التوافق النسيجي الأكبر (MHC class–I) ، ثم يحمل إلي سطح الخلية مما يؤدي إلي التعرف علية من قبل الخلايا التائية السامة والتي بدورها تقوم بقتل وتحطيم والتخلص من الخلية المصابة بالفيروس بشكل مباشر.

التثبيط المناعي immunosuppression

ردود فعل الجهاز المناعي التفاعلية ضد المهاجمة من الأجسام الغريبة أو حتى الخلايا والأنسجة الذاتية التي تبدلت وهرمت ، تعتبر وسيلة مهمة في عملية حماية الجسم من التأثيرات الضارة علية من تلك الأجسام الغريبة. ألا أنه في بعض الحالات تكون ردود فعل الجهاز المناعي ضد الأذية مبالغ فيها جدا وشديدة، مما يتطلب أحداث التثبيط لسيطرة علي تفاعلات الجهاز المناعي المبالغ فيه والغرض الأخرى من تثبيط الجهاز المناعي هو لوقف أحداث استجابة مناعية للرقع المغروسة، **ويجري التثبيط المناعي في الغالب للأغراض التالية :**

1) السيطرة علي تفاعلات فرط الحساسية.

2) علاج حالات المناعة الذاتية.

3) في مجال المحافظة علي الطعم والأعضاء المزروعة في جسم الإنسان ومنع رفضها مناعياً.

وهناك نوعين من التثبيط المناعي أحدهما نوعي والأخرى غير نوعي. يشمل التثبيط الغير نوعي استعمال مواد تعمل علي تثبيط انقسام الخلية مما يقلل من تكاثر الخلايا الحساسة للمستضد وهذه الطريقة لا تعتبر جيدة بل أنها خطيرة بسبب تأثر خلايا أخرى في الجسم بهذه المعالجة حيث أنها قد توقف تكاثر خلايا الظاهرية المعوية وخلايا النخاعية (myeloid) ومكونة الكريات الحمراء (erythroid) ويشمل التثبيط المناعي الغير نوعي استعمال العقاقير والأشعة. والبديل لذلك هو استعمال تقنيات التثبيط المناعي النوعي والتي تستعمل الأجسام المضادة النوعية (وحيدة النسيله). يعمل التثبيط المناعي النوعي بشكل انتقائي علي الخلايا (عادتا الليمفاويات) ، بحيث لا يؤثر ألا علي الخلايا المراد التأثير علية فقط.

الوسائل العلمية المستعملة في التثبيط المناعي:

1) مجموعة العوامل السامة للخلايا الليمفاوية :cytotoxic drugs وهي المجموعة التي تتداخل أو توقف العمليات الحيوية للخلايا الليمفاوية مثل تصنيع الــ DNA، أو تمنع بعض النشاطات الحيوية الاستقلابية لهذه الخلايا، مما ينتج عنه موتها أو علي الأقل أبطال دورها المناعي، وتشمل هذة المجموع الآتي:

ا- العوامل المؤلكة alkylating agents مثل السيكلوفسفاميد (cyclophosphamide) الذي يمنع انقسام الخلية ويمنع تناسخها.

ب- مضادة الايض (الاستقلاب (antimetabolites) (مثل ميتوتروكسات (methotrexate) والذي يمنع تكوين الــDNA.

ج- مجموعة السيكلوسبورين (cyclosporin) والذي يعتبر من أهم الاكتشافات التي تثبط المناعة ويقوم بمفعولة بعدة آليات مثل:

- الدخول إلى داخل الخلايا التائية ومنع الجينات فيها من إنتاج مجموعة الأنترلوكين والانترفيرون.
- يساعد في تكوين الخلايا التائية المثبطة.(T suppressor cells)
- يمنع تحضير المستضدات بواسطة الخلايا العارضة للمستضدات (antigen presenting cells).

2) مجموعة العوامل الحالة للخلايا الليمفاوية lymphoLytic agents : تستعمل في هذا المجال مجموعة من المصول التي من شأنها أن تؤدي إلى حل الخلايا الليمفاوية وبالتالي تمنع أو تبطل الاستجابة المناعية. تثبط هذة المجموعة المناعة المتوسط بالخلايا وبالتالي قد يكون لها دور هام في مجال ازدراع الأعضاء (القلب والكلية مثلاً) وتشمل هذه المصول:

- الجلوبيولينات المضادة للخلايا الليمفاوية antiglobulin lymphocyte) or antilymphocyte serum) وقد حضرت مصول نوعية ضد الليمفاويات البائية والتائية.

3) الستيرويدات القشرية (Corticosteriods) أن أهمية الستيرويدات القشرية ليست فقط في مقدرتها علي كبت الاستجابة المناعية ولكن أيضا لخاصيتها المضادة للعملية الالتهابية، توجد آليات كثيرة جدا لعمل الستيرويدات القشرية منها:

ا- يقلل من تعرض الليمفاويات للمستضدات.

ب- يقلل من ربط المعقدات المناعية علي البلاعم.

جـ- يقلل من مقدرة البلاعم علي النشاط المبيد للجراثيم وتحضير المستضدات وإنتاج الانترلوكين-1.

د- يقلل من إفراز اللمفوكينات والبروستقلاندينات.

هـ- يقلل من عملية الجدب الكيميائي ورحيل النتروفيل إلى مكان الالتهاب.

4) التشعيع Irradiation : الإشاعة تخرب الأعضاء الليمفاوية ونخاع العظم وذلك بتأثيرها علي الـ DNA وخصوصاً في مراحل انقسام الخلايا وبالتالي فالخلايا الليمفاوية في مرحلة الانقسام اكثر الخلايا تأثراً بالأشعة المؤينة.

بعض الملامح العامة لاستعمال التثبيط المناعي :

1) تثبيط المناعة، وخاصة في المرضي المنهكين، سيعرضهم اكثر من غيرهم للأخماج (العدوى أو الإصابة) الحادة والاخماج الانتهازية، وازمان الاخماج الموجودة مسبقاً في الجسم.

2) إذا استعملت مثبطات المناعة بكميات كبيرة ولمدة طويلة، فستؤدي لظهور بعض الخباثات، وذلك لتثبيط دور المناعة في القضاء علي الخلايا الخبيثة.

3) جميع المواد الكيماوية والحيوية المستعملة لتثبيط المناعة لها أهمية في تثبيط الاستجابة المناعية الأولية، ولكن دورها يقل جداً في إيقاف أو أبطال الاستجابة التي تكون قد حدثت فعلاً ، ومستمرة لفترة زمنية. علي سبيل المثال في زراعة الكلية فإن إعطاء مثبطات المناعة قبل

الجراحة أو أثناءها اكثر فاعلية من إعطاء هذة المركبات حينما يبداء حدوث الرفض فعلاً.

من أجل ذلك فدور مثبطات المناعة في أمراض المناعة الذاتية يكون أقل من دورها في ازدراع الأعضاء لأن أمراض المناعة الذاتية تكون الاستجابة المناعية قد حدثت مند فترة طويلة قبل استعمال الأدوية.

التحمل المناعي Immune Tolerance

التحمل المناعي هي حالة عدم الاستجابة المناعية (immunological no responsiveness) ضد المستضدات الغريبة، أو بعبارة أخرى هي حالة الشلل المناعي (immune paralysis) هناك شكلين لتحمل المناعي: الأول تحمل مناعي طبيعي، حيث لا تنشأ استجابة مناعية ضد المستضدات الذاتية، أي ضد الذات أو ما يسمي بالتحمل الذاتي (self–tolerance) ، وهذه عملية منظمة حيث تكون للجهاز المناعي القدرة علي التميز بين الذات وغير الذات. في حين ان الشكل الثاني هو التحمل المناعي الغير طبيعي وهي الحاله التي ينتج عنها فقدان الجهاز المناعي قدرته علي الاستجابة للمستضدات الغريبة او فقدان قدرته علي تحمل المستضدات الذاتية.

تنشأ حالة التحمل المناعي الطبيعي في العائل مند الفترة الجنينية والتي يبدأ خلالها الجهاز المناعي في تميز المستضدات التي هي جزء من جسم العائل ولا يحدث ضدها استجابة مناعية وقد أثبتت التجارب التي أجريت علي الحيوانات ذلك، كما فعل بلينقهام وآخرون (Billingham et al 1953) عندما حقن خلايا لفأر ناضج في جنين فأر آخر (embryonic mice) ، فوجد أن الفأر المولود أحدث تحمل لخلايا الفأر البالغ عندما حقنت فيه بعد

الولادة ولم يكون تجاهها أي استجابة مناعية. وقد تبين أنه بالإمكان أحداث التحمل المناعي في العائل البالغ وأيضا في الغير البالغ بطرق متعددة.

الشكل الثاني لتحمل المناعي هو التحمل المناعي الغير طبيعي والذي هو حالة عجز الجهاز المناعي في القيام بوظائفه علي اكمل وجه ويحدث التحمل المناعي الغير طبيعي ضد المستضدات الغريبة. ويمكن أحداث هذا التحمل المناعي بطريق معينة من التمنيع (التطعيم). وقد ينشأ هذا التحمل المناعي خلال تقدم بعض الحالات المرضية مثل عدم قدرة الجسم علي رفض الخلايا السرطانية، أو عدم المقدرة علي إزالة المرض المجموعي (Systemic infection) كما في التدرن الدخني (Miliary Tuberculosis) ، أو نتيجة استعمال الأدوية المثبطة لجهاز المناعة كما يحدث في حالة غرس الأعضاء والأنسجة، او عند الاصابة ببعض الامراض التي تصيب الجهاز المناعي مباشرة، والتي تؤثر علي قدرة وفاعلية الجهاز المناعي.

بما أن الخلايا البائية والتائية هي أساس الاستجابة المناعية، فأن كل حالات التحمل المناعي تمر عبرها بأحد الطرق التالية :

التحمل المناعي في الخلايا البائية يمكن أحداثه بالأتي B-cell tolerance can be induced by:

أ- إجهاض النسيله Clonal Abortion : يحدث هذا عند تعريض خلية بائية غير ناضجة (immature B cell) إلى جرعة أو تركيز منخفض من المستضد، تم يوقف نضوج الخلايا البائية، عندها هذه الخلايا لا تستجيب عند تعرضها للمستضد في مرة أخرى.

ب- إجهاد أو استهلاك النسيلة Clonal Exhaustion : وهذا يحدث عند تعريض خلية بائية بشكل متكرر إلى مستضدات غير معتمد علي الخلايا التائية (T–independent antigen) ونتيجة لذلك كل الخلايا البائية الناضجة التي تحمل مستقبلات لذلك المستضد تكون قد تحولت إلى خلايا منتجة للأجسام المضادة، علية لا يكون هناك ارتباط إضافي مع المستضد، وبالتالي لا يحدث إنتاج للأجسام المضادة.

جـ -الإزالة أو الشطب الوظيفي Functional Deletion : وهذا يحدث عندما لا توجد خلايا تائية مساعدة (TH) لمساعدة المستضدات المعتمدة علي الخلايا التائية(T–dependent antigen) ، مما يجعل الخلايا البائية غير قادرة علي النضوج إلى مرحلة خلايا منتجة للأجسام المضاد. وتحدث هذه الحالة نتيجة وجود جرعة كبيرة من المستضد في الوقت الذي توجد فيه كمية قليلة جدا من الخلايا البائية للاستجابة للجرعة الكبيرة من المستضد.

د- محاصرة أو إعاقة الخلايا المنتجة للأجسام المضادة-Antibody Forming Cell Blockade : هذه الآلية لها قدرة محدودة علي أحداث التحمل المناعي ولكن هذه الحالة يمكن أن تحصل عندما يرتبط المستضد بكل المستقبلات (receptors) مما يكبح أو يمنع إفراز الجلوبيولين المناعي من الخلية.

التحمل المناعي يمكن أحداثه في الخلايا التائية بالاتي T-cell tolerance can be induced by:

أ- إجهاض النسيلة Clonal Abortion : كما في الخلايا البائية بذات الطريقة يمكن أحداث إجهاض النسيلة في الخلايا التائية عند تعرضها لجرعة قليلة من المستضد.

ب - الإزالة أو الشطب الوظيفي Functional Deletion : يحدث هذا عندما تكون أحد أصناف الخلايا التائية (one T-cell subset) قد أصبحت متحملة للمحددات المستضد (antigenic determinant) مما يجعلها غير قادرة علي تحفيز خلايا بائية فاعلة علي إنتاج الأجسام المضادة.

جـ - تثبيط أو كبح الخلية التائيةT-cell Suppression : يحدث هذا النوع من التثبيط عندما تقوم الخلية التائية المثبطة (T- suppressor cell) بكبح نشاط الخلايا التائية الأخرى والخلايا البائية.

معقد التوافق النسيجي الرئيسي (الأكبر)

Major Histocompatibility Complex (MHC)

نقل عضو أو جزء من نسيج بين فردين غير متطابقين من الناحية الجينيه ولكنهما ينتميان إلى ذات النوع يؤدي إلى أحداث استجابة مناعية قوية من قبل المستلم، هذه الاستجابة المناعية تكون في صورة استجابة مناعية خلوية تؤدي إلى رفض وتدمير للعضو أو النسيج المنقول ويعود سبب الرفض إلى وجود مستضدات علي الرقعة المنقولة تميز علي أنها غريبة من قبل الجهاز المناعي للمستلم، مما يسبب رفض الرقعة، تلك المستضدات هي عبارة عن بروتينات

(أو بروتينات سكرية (glycoproteins خلوية سطحية (cell-surface proteins) تسمي مستضدات التوافق النسيجي (Histocompatibility antigens).

كل فرد (إنسان أو حيوان) يحمل مستضدات توافق نسيجي مميزة له، بعض هذه المستضدات يؤدي إلى أحداث حالة رفض قوية.

يرث الإنسان هذه المستضدات عن طريق مجموعة مترابطة من الجينات (linked set of genes) تسمى هذه الجينات بمعقد التوافق النسيجي الرئيسي (أو الأكبر) كما تسمي أحيانا في الإنسان باسم مستضدات الخلايا البيضاء الإنسانية (Human Leukocyte Antigen = HLA) تكمن أهمية هذه الجينات في أنها هي التي تقوم بتحفيز الخلايا التائية علي رفض ومهاجمة الرقعة المنقولة من جسم آخر أذا لم تكن متطابقة مع أنسجة الجسم المنقولة إليه.

معقدات التوافق النسيجي الرئيسي (الأكبر) هي عبارة عن منطقة كروموسومية متكونة من عدة تجمعات لمواضع جينية مشفرة لإظهار مستضدات النقل علي سطح الخلايا، هذه التجمعات للمواقع الجينية توجد في الإنسان علي الذراع القصيرة للكروموسوم السادس وتوجد في الفئران والجردان علي الكروموسوم السابع عشر، سميت هذه التجمعات الجينية علي النحو التالي HLA-A, B, C, E, D/DR, DQ, DP, DN, DO, and : C2, C4, BF. وكل جين من هذه الجينات ينتج أشكال مستضدية اليل allele محددة ، فمثلا الموقع A حتى ألان وجد بأنه يحتوي علي 74 مستضد مختلفاً من فرد إلى آخر والموقع B يحتوي علي حوالي 76 مستضد (allele)

والموقع C علي 11 مستضد ويحتوي الموقع DR على 53 والموقع DQ يحتوي على 9 مستضدات والموقع DP يحتوي علي 3 مستضدات مختلفة ولكي يتطابق شخصان فلا بد أن يتماثلا في كل المستضدات التي سبق ذكرها.

جينات الــ MCH في كل الحيوانات المدروسة لحد ألان مشفرة (coded) لنوعين من مستضدات النقل، الأولى تدعى مستضدات الصنف الأول class1)والثانية تدعي مستضدات الصنف الثاني (class II) ويوجد صنف ثالث مشفر لعدة عناصر بروتينية تدخل في الاستجابة المناعية وهذه تشمل بروتينات المتمم(complement proteins) وعامل النخر الورمي (tumor necrosis factors) وبروتينات الصدمة الحرارية (heat-shock proteins).وعلية **فإن مركبات التوافق النسيجي علي الأقل تقسم إلى ثلاثة اصناف من الجينات هي كالتالي:**

ا- **الصنف الأول Class I** : وهو الصنف المسؤول عن شفرة إنتاج مستضدات الغرس الرئيسية (أي مستضدات التوافق النسيجي الاكبر) والتي من الممكن التعرف عليها مصليا وهي موجودة علي كل الخلايا ذات النواة وكذلك مستضدات الهدف التي تتفاعل معها الخلايا التائية السامة. يمثل هذا الصنف المنطقة الأولى علي الكروموسوم الذي يحمل جينات هذا الصنف (الكروموسوم السادس في الانسان) ويضم هذا الصنف ثلاثة مواقع جينية هي كالتالي .,A, B, C -: ومستقبلة الخلايا التائية السامة للخلايا (Tc) التي تتعرف علي مستضدات هذا الصنف هي .CD8

ب- **الصنف الثانيClass II** : وهو الصنف المسؤول عن شفرة المستضدات التي توجد علي البلاعم الكبيرة (البلعميات الكبيرة) والليمفاويات

البائية والتائية المنشطة، وخلايا البشر في الحيونات المنوية، وبعض الخلايا الأخرى العارضة للمستضدات. هذا الصنف هو الصنف الذي ينظم ويحدد حجم الاستجابة المناعية الخلطية المعتمدة علي غدة الثوتة عن طريق دورها في تقديم المستضد وتفاعل الليمفاويات البائية مع الخلايا التائية المساعدة. ويمثل هذا الصنف المنطقة الثانية علي الكروموسوم الذي يحمل جينات هذا الصنف (الكروموسوم السادس) ويضم هذا الصنف خمسة مواقع جينية هي كالتالي ؛.DN, DO, DP, DQ, and DR

ج- الصنف الثالثClass III : تعتبر مستضدات هذا الصنف غير هامة أو ثانوية (minor) وهي في الغالب بروتينات تفرز بواسطة الخلايا وهي تشمل عوامل وراثية مشفرة لمكونات معينة من بروتينات المتمم Factor B و C2وC4 وعامل النخر الورمي وبروتينات الصدمة الحرارية.

أن أهمية مستضدات التوافق النسيجي تنبع من أنها ترشد الجهاز المناعي للتميز بين الذات وغير الذات. حيث ان الليمفاويات التائية المساعدة تتعرف فقط علي المستضدات الغريبة الخارجية (مثل الجراثيم) المرتبطة (المرافقة associated with بمستضدات الصنف الثاني من مستضدات التوافق النسيجي, بينما استجابة الخلايا التائية السامة للخلايا تحدث فقط في وجود مستضد غريب (مثل الفيروسات) مرتبط بمستضدات التوافق النسيجي من الصنف الأول فوق الخلية الهدف مثل الخلايا المصابة بالفيروس أو المتورمة وهكذا فأن وجود مستضد فيروسي ومستضد التوافق النسيجي من الصنف الأول علي الخلية الهدف يؤدي إلى التعرف علية بواسطة المستقبلات السطحية CD3 و CD8 للخلايا التائية السامة للخلايا مما يؤدي إلى حدوث استجابتها للقيام بدورها المناعي.

المستضد الفيروسي المرتبط (المرافق) بمستضد التوافق النسيجي من الصنف الثاني الاستجابة له تقوم بها الخلايا التائية المساعدة T–helper) (cellsوالتي تستطيع التعرف عليها بواسطة مستقبلاتها السطحية CD3 و CD4تصنيف مستضدات الكريات البيضاء البشرية (مستضدات التوافق النسيجي الرئيسيةHLA TYPING) حتى يتم تقبل الرقعة أو العضو المنقول يجب أن تكون معقدات التوافق النسيجي للمعطي متوافقة مع مستضدات التوافق النسيجي للمستلم ويسبق كل ذلك التأكد من مطابقة الفصائل الدموية (ABO)للمعطي مع المستلم. وهكذا فإن الغرض من تصنيف الـــ HLA هو لأجراء فحص التطابق النسيجي بين المتبرع والمستلم وذلك بتشخيص خصوصية الـــ HLA المكونة للنمط الظاهري (phenotype) أو النمط الوراثي (genotype)، حيث يتم تحديد مستضدات تجمعات جينات الصنف الأول (HLA–A, B, C) والصنف الثاني (DR) ، بالاختبارات المصلية مثل اختبار التسمم الخلوي الليمفاوي (Lymophocytotoxicity Test) الذي يستعمل لتصنيف جينات التجمعات HLA–A, B, C واختبار المزرعة الليمفاوية المختلطة (Mixed lymphocyte culture) الذي يستعمل لمطابقة الموقع HLA–D .

كما يجب أجراء اختبار توافق بين الـــ HLA الموجودة علي ليمفاويات المعطي مع مصل المريض (المستلم) لمعرفة أن كانت هناك أجسام مضادة سابقة التكوين في مصل المريض والتي في هذا الاختبار سوف تتفاعل مع مستضدات الـــ HLA على ليمفاويات المعطي.

التحمل المناعي

Immune Tolerance

التحمل المناعي هي حالة عدم الاستجابة المناعية immunological no) (responsiveness ضد المستضدات الغريبة، أو بعبارة أخرى هي حالة الشلل المناعي .(immune paralysis) هناك شكلين لتحمل المناعي: **الأول** تحمل مناعي طبيعي، حيث لا تنشأ استجابة مناعية ضد المستضدات الذاتية، أي ضد الذات أو ما يسمي بالتحمل الذاتي (self–tolerance) ، وهذه عملية منظمة حيث تكون للجهاز المناعي القدرة علي التميز بين الذات وغير الذات. في حين ان الشكل الثاني هو التحمل المناعي الغير طبيعي وهي الحاله التي ينتج عنها فقدان الجهاز المناعي قدرته علي الاستجابة للمستضدات الغريبة او فقدان قدرته علي تحمل المستضدات الذاتية.

تنشأ حالة التحمل المناعي الطبيعي في العائل مند الفترة الجنينية والتي يبدأ خلالها الجهاز المناعي في تميز المستضدات التي هي جزء من جسم العائل ولا يحدث ضدها استجابة مناعية وقد أثبتت التجارب التي أجريت علي الحيوانات ذلك، كما فعل بلينقهام وآخرون (Billingham et al 1953) عندما حقن خلايا لفأر ناضج في جنين فأر آخر (embryonic mice) ، فوجد أن الفأر المولود أحدث تحمل لخلايا الفأر البالغ عندما حقنت فيه بعد الولادة ولم يكون تجاهها أي استجابة مناعية. وقد تبين أنه بالإمكان أحداث التحمل المناعي في العائل البالغ وأيضا في الغير البالغ بطرق متعددة.

الشكل الثاني لتحمل المناعي هو التحمل المناعي الغير طبيعي والذي هو حالة عجز الجهاز المناعي في القيام بوظائفه على اكمل وجه ويحدث التحمل المناعي الغير طبيعي ضد المستضدات الغريبة. ويمكن أحداث هذا التحمل المناعي بطريق معينة من التمنيع (التطعيم). وقد ينشأ هذا التحمل المناعي خلال تقدم بعض الحالات المرضية مثل عدم قدرة الجسم علي رفض الخلايا السرطانية، أو عدم المقدرة علي إزالة المرض المجموعي (Systemic infection) كما في التدرن الدخني (Miliary Tuberculosis) ، أو نتيجة استعمال الأدوية المثبطة لجهاز المناعة كما يحدث في حالة غرس الأعضاء والأنسجة، او عند الاصابة ببعض الامراض التي تصيب الجهاز المناعي مباشرة، والتي تؤثر علي قدرة وفاعلية الجهاز المناعي.

بما إن الخلايا البائية والتائية هي أساس الاستجابة المناعية، **فإن كل حالات التحمل المناعي تمر عبرها بأحد الطرق التالية :**

التحمل المناعي في الخلايا البائية يمكن أحداثه بالأتي

B-cell tolerance can be induced by

أ- إجهاض النسيله Clonal Abortion : يحدث هذا عند تعريض خلية بائية غير ناضجة (immature B cell) إلى جرعة أو تركيز منخفض من المستضد، تم يوقف نضوج الخلايا البائية، عندها هذه الخلايا لا تستجيب عند تعرضها للمستضد في مرة أخرى.

ب-إجهاد أو استهلاك النسيلة Clonal Exhaustion : وهذا يحدث عند تعريض خلية بائية بشكل متكرر إلى مستضدات غير معتمد علي الخلايا

التائية (T-independent antigen) ونتيجة لذلك كل الخلايا البائية الناضجة التي تحمل مستقبلات لذلك المستضد تكون قد تحولت إلى خلايا منتجة للأجسام المضادة ، علية لا يكون هناك ارتباط إضافي مع المستضد، وبالتالي لا يحدث إنتاج للأجسام المضادة.

جــ) الإزالة أو الشطب الوظيفيFunctional Deletion : وهذا يحدث عندما لا توجد خلايا تائية مساعدة (TH) لمساعدة المستضدات المعتمدة علي الخلايا التائية (T-dependent antigen) ، مما يجعل الخلايا البائية غير قادرة علي النضوج إلى مرحلة خلايا منتجة للأجسام المضاد. وتحدث هذه الحالة نتيجة وجود جرعة كبيرة من المستضد في الوقت الذي توجد فيه كمية قليلة جدا من الخلايا البائية للاستجابة للجرعة الكبيرة من المستضد.

د- محاصرة أو إعاقة الخلايا المنتجة للأجسام المضادة-Antibody Forming Cell Blockade : هذه الآلية لها قدرة محدودة علي أحداث التحمل المناعي ولكن هذه الحالة يمكن أن تحصل عندما يرتبط المستضد بكل المستقبلات (receptors) مما يكبح أو يمنع إفراز الجلوبيولين المناعي من الخلية.

التحمل المناعي يمكن أحداثه في الخلايا التائية بالاتي

T-cell tolerance can be induced by :

أ- إجهاض النسيلة Clonal Abortion كما في الخلايا البائية بذات الطريقة يمكن أحداث إجهاض النسيلة في الخلايا التائية عند تعرضها لجرعة قليلة من المستضد.

ب - الإزالة أو الشطب الوظيفي Functional Deletion يحدث هذا عندما تكون أحد أصناف الخلايا التائية (one T-cell subset) قد أصبحت متحملة للمحددات المستضد (antigenic determinant) مما يجعلها غير قادرة علي تحفيز خلايا بائية فاعلة علي إنتاج الأجسام المضادة.

جـ - تثبيط أو كبح الخلية التائية T-cell Suppression يحدث هذا النوع من التثبيط عندما تقوم الخلية التائية المثبطة (T- suppressor cell -T) بكبح نشاط الخلايا التائية الأخرى والخلايا البائية.

نقل عضو أو جزء من نسيج بين فردين غير متطابقين من الناحية الجينيه ولكنهما ينتميان إلى ذات النوع يؤدي إلى أحداث استجابة مناعية قوية من قبل المستلم، هذه الاستجابة المناعية تكون في صورة استجابة مناعية خلوية تؤدي إلى رفض وتدمير للعضو أو النسيج المنقول ويعود سبب الرفض إلى وجود مستضدات علي الرقعة المنقولة تميز علي أنها غريبة من قبل الجهاز المناعي للمستلم، مما يسبب رفض الرقعة، تلك المستضدات هي عبارة عن بروتينات (أو بروتينات سكرية (glycoproteins خلوية سطحية (cell-surface (proteins تسمى مستضدات التوافق النسيجي (Histocompatibility (antigens فكل فرد (إنسان أو حيوان) يحمل مستضدات توافق نسيجي مميزة له، بعض هذه المستضدات يؤدي إلى أحداث حالة رفض قوية.

يرث الإنسان هذه المستضدات عن طريق مجموعة مترابطة من الجينات (linked set of genes) تسمى هذه الجينات بمعقد التوافق النسيجي الرئيسي (أو الأكبر (كما تسمي أحيانا في الإنسان باسم مستضدات الخلايا البيضاء الإنسانية (Human Leukocyte Antigen = HLA) تكمن أهمية هذه الجينات في أنها هي التي تقوم بتحفيز الخلايا التائية علي رفض ومهاجمة الرقعة المنقولة من جسم آخر أذا لم تكن متطابقة مع أنسجة الجسم المنقولة إليه.

فرط الحساسية

(الحساسية) Hypersensitivity

تفاعلات فرط الحساسية هي استجابة مناعية غير مناسبة أو مبالغ فيها تؤدي إلى تخريب النسيج وليس إلى التمنيع ، وفي الغالب تكون هذة الاستجابة المناعية ضد مواد غير ضارة للصحة . الاستجابة المناعية الناتجة عن تفاعلات فرط الحساسية إذا كانت موجهه نحو مكونات (مستضدات) جسم العائل تؤدي إلى تكوين مناعة ذاتية (autoimmunity) والتي تؤدي إلى حدوث أمراض المناعة الذاتية . (autoimmune diseases)
Allergy is the inappropriate and harmful response of the immune system to harmless substance الحساسية هي استجابة غير مناسبة من الجهاز المناعي ضد مواد غير ضارة).

تم تقسيم تفاعلات فرط الحساسية إلى أربعة أنواع من قبل كومبس وجيل (Coomb`s and Gell) في سنة 1963 إفرنجي وذلك علي النحو التالي :

1) تفاعلات النوع الأول أو التأقي Type I Hypersensitivity or anaphylaxis

2) تفاعلات النوع الثاني لفرط الحساسية (النمط السام للخلايا) Type II Hypersensitivity or Cytotoxic Type .

3) تفاعلات النوع الثالث (فرط الحساسية المتوسط للمركب المناعي) Type II Hypersensitivity or Immune Complex Reaction .

4) تفاعلات النوع الرابع (فرط الحساسية الأجل أو المتأخر) Type IV Hypersensitivity or Delayed Hypersensitivity.

تفاعلات النوع الأول أو التأق

Type I Hypersensitivity or Anaphylaxis

هذا النوع من تفاعلات فرط الحساسية هو اكثر الأنواع الأربع شيوعا من حيث المعرفة بين عامة الناس وعند ذكر كلمة حساسية فهي في الغالب لتعبير عن أحد مظاهر تفاعلات النوع الأول لفرط الحساسية . تحدث هذة التفاعلات عند الأفراد الذين لديهم تحسس مسبق أو استعداد وراثي للمستضد المسبب والذي يعرف باسم اللآرجين (allergen) ، والذي يكون في الغالب من مواد غير ضارة بالصحة. أن أهم المواد المسببة لتفاعلات فرط الحساسية من النوع الأول هي؛ حبوب اللقاح ، الغبار المنزلي ، الروائح العطرية المختلفة ، بعض أنواع الاغدية كالسمك والبيض واللبن وبعض أنواع الأدوية كالبنسلين ، المركبات البروتينية كالأمصال والهرمونات وسموم الحشرات وحتى الحيوانات وخصوصا الأليفة منها ؛ كالقطط والكلاب . يتم التعرض لهذه المواد المحسسة عبر الاستنشاق (inhalation)والامتصاص(absorption) ، أو عبر الجهاز الهضمي من خلال الفم أو بالتماس المباشر مع الجلد وعن طريق الحقن.

أن المسبب لتفاعلات فرط الحساسية ليس المواد المذكورة أعلاه في حد ذاتها وإنما بعض مكونات هذة المواد هي التي تؤدي إلى أحداث تفاعلات فرط الحساسية.

الغبار المنزلي House dust

يتكون الغبار المنزلي من مواد عديدة منها العفن (Moulds) وقشر الجلد (Skin scales)الجاف المتساقط من البشر والحيوانات ولكن المكون الغالب للغبار المنزلي هو السوس (العت) المجهري أو ما يعرف بسوس الغبار المنزلي (House dust mites) ومخلفاته. والذي يعتبر اكبر مصدر للحساسية في العديد من دول العالم، وخصوصا النوع الذي يتغذى علي قشر الجلد المتساقط من البشر والذي يتواجد بنسبة عالية في غرف النوم.

تفاعلات النوع الأول من فرط الحساسية يعرف أيضا باسم فرط الحساسية الفوري (Immediate hypersensitivity) وسميت هكذا لان التفاعل يحدث خلال دقائق من حدوث التماس مع المستضد المسبب.

يُصاب بهذا النوع من فرط الحساسية في الغالب الأفراد الذين لذيهم ميل طبيعي أو استعداد وراثي لهذا النوع من الحساسية ويطلق علي مثل هؤلاء الأفراد اسم اتوبك (Atopic) وتسمي الحالة بـــ Atopy، حيث أن هذا النوع من فرط الحساسية يمكن وراثته من الأبوين إذا كان الاثنان أو أحدهما يعاني من هذا النوع من تفاعلات فرط التحسس. ومن أبرز مسبباته غبار حبوب اللقاح والغبار المنزلي وبعض الأدوية كالبنسلين وبعض الاغدية.

العناصر الأساسية في أحداث تفاعلات فرط الحساسية من النوع الأول هي

1) اللآرجين (The allergen)

الأجسام المضادة من نوع. (IgE antibody) IgE

3) الخلايا الصارية ~ الخلايا القعدة (The mast cells ~ basophils)

4) الوسائط.(Mediators) مثل الـــ Histamineو) Leukotrieneأو ما يعرف بـــ (SRSAو Prostaglandinو.Kinin

طريقة حدوث التفاعل

عند التعرض لأول مرة لأي من هذة المواد (اللارجينات (Allergens فإن ذلك يؤدي إلى تنبيه الجهاز المناعي علي إنتاج (تكوين) كمية كبيرة من الأجسام المضادة النوعية من نوع IgE لذلك الآرجين مـــن نوع IgE ترتبط من المنطقة Fc مع مستقبلاتها الموجودة علي اسطح الخلايا الصارية (Mast cells)في الأنسجة والبازوفيل (Basophils) في الدورة الدموية غالبا ، وفي هذة المرحلة لا تشاهد أي تغيرات شكلية في تركيب الخلايا الصارية المرتبط بها الجسم المضاد (IgE) E ولكن عند التعرض لذات اللآرجين لمرة أخرى ، فأن اللآرجين يرتبط مع الأجسام المضادة من نوع IgE المرتبطة بأسطح الخلايا الصارية أو القعدة مما يثير أو يقدح (Triggered) الخلايا الصارية أو البازوفيل مما يؤدي إلى مسخ أو خسف حبيبات تلك الخلايا (Degranulation) مؤدياً بها إلى إطلاق المواد الأمينية الموسعة للأوعية الدموية الشعيرية أو ما يعرف بالوسائط الخاصة بتفاعلات الحساسية The Mediators of Allergic Response مثل الهستامين واللوكريتين، ويتم ذلك بانتقال الحبيبات إلى سطح الخلية ثم تتسرب عبر السطح إلى خارج

الخلية. هذة المواد تسبب ظهور اعرض تفاعلات فرط الحساسية المتمثلة في توسع الأوعية الدموية الشعيرية وزيادة نفاديتها للبلازما فتسبب الاحمرار والودمة ، وكذلك تسبب تقلص (ضيق) القصبات الهوائية والعضلات الملساء وزيادة الإفرازات المخاطية، وتجدب الخلايا الحمضية (Eosinophils) إلى منطقة التفاعل (التحسس) والتي تقوم بعملية التهام وتحطيم المعقدات المناعية المتكونة (أي الناتجة من تفاعلات فرط الحساسية) . كل هذة الحوادث (التفاعلات) تؤدي إلى حدوث أعراض شديدة تتمثل في أعراض الصدمة مثل انخفاض ضغط الدم وطفح جلدي وإغماء. حدة وموقع هذة الأعراض وخطورتها يعتمد علي عدد وموقع وجود الخلايا الصارية المنشطة وهذه بدورها تعتمد علي كمية المستضد (اللآرجين) وطريق دخوله إلى جسم العائل وإذا كانت المواد الأمينية الموسعة لذات الدموية الشعيرية المفرزة تفوق قدرة جسم العائل علي تحملها فأن الحالة قد تؤدي إلى الوفاة.

الوسائط الخاصة بتفاعلات الحساسية

The Mediators of Allergic Response

1) الهستامين Histamine

هو عبارة عن أمين وزنة الجزيء حوالي 111 دالتون يوجد في حبيبات سيتوبلازم الخلايا الصارية والبازوفيل وبدرجة اقل في الصفائح الدموية في بعض الحيوانات. للهستامين تأثيرات خاصة في الالتهاب حيت يعمل علي زيادة نفادية الأوعية الدموية وتقلص القصيبات الهوائية والعضلات الملساء ويزيد من إفرازات الغدد المخاطية في المسالك الهوائية.

عمل الهستامين يبدأ في خلال دقيقة إلى دقيقتين من بداية حصول التفاعل ويستمر حوالي 10 دقائق تم يتحطم في البلازما والأنسجة بفعل أنزيمات الهستامين (histaminases) ، والهستامين هو المسؤول عن ظهور أعراض حمي القش والشري وتقلص القصيبات الهوائية مؤديا إلى ضيق التنفس.

2) العامل الجاذب للخلايا الحمضية الخاصة بالتأق Chemotactic factor of Anaphylaxis Eosinophil: هو عبارة عن ببتيد حامضي وزنة الجزيء حوالي 500 دالتون يفرز بعد حدوث تفاعل المستضد (اللارجين) مع الجسم المضاد المرتبط من المنطقة Fc مع الخلايا الصارية أو البازوفيل . هذا العامل ينتج مسبقا ويخزن في الحبيبات وعند إفرازه يسبب جلب أعداد كبيرة من الخلايا الحمضية (Eosinophils) إلى مكان التفاعل حيت تعمل علي التهام وإزالة المعقد المناعي المتكون من المستضد والجسم المضاد.

3) الوسائط المنتجة حديثا (الوسائط الثانوية) Newly synthesized mediators: ومخلفاته تشمل كل من الآتي:

ا- الماد البطيئة التفاعل الخاص بالتأق Slow reactive substance of anaphylaxis (SRS-A) أو التي سميت حديثا باسم اللوكرترينات (Leukotrenes , C4, D4, E4) ولهذه المادة قابلية عالية علي تقليص القصيبات الهوائية ولذلك فهي تعتبر المسبب الرئيسي للربو.

ب- البرستوكلاندين Postaglandins

هذه المادة منتشرة بكثرة في الأنسجة وهي التي تسبب تقلص العضلات الملساء وتوسيع الأوعية الدموية الشعيرية وزيادة نفاديتها . ومخلفاته المواد هي المسؤولة عن أعراض الشري (Wheal) واحمرار الجلد.

تكون أعراض تفاعلات النوع الأول أما موضعية كما في حالات الشري وحمي الكلا (حمي القش) أو تكون الأعراض علي شكل إفرازات أنفية وعطاش وحكة في الأنف والعين أو علي شكل هجمات متكررة من ضيق التنفس ومخاط كما في الربو أو تكون الأعراض عامة علي شكل ضيق تنفس ناتج عن تشنج قصبي وهبوط في ضغط الدم نتيجة الاحتقان الوعائي.

هذا النوع من تفاعلات فرط التحسس يمكن نقلة من شخص محسس إلى آخر سليم عن طريق المصل وبالتالي ينصح الأفراد الذين يعانون من أي من ظواهر تفاعلات النوع الأول من فرط التحسس بعدم التبرع بالدم خصوصا التبرع بالدم الكامل لأنه مثل هؤلاء الأفراد كمية الأجسام المضادة من نوع IgEتكون مرتفعة عندهم .

من الأمثلة علي ظواهر تفاعلات النوع الأول لفرط التحسس الآتى:

1) حمي القش الكلا (Hay Fever) تكون الأعراض فيها علي شكل حكة واحمرار في الأنف والعيون مع كثرة العطاش وزيادة في الإفرازات الأنفية.

2) الشري Urtricariar rash or nettle تكون الأعراض فيها موضعية علي شكل حكة وانتفاخ في الجلد.

3) الربو (Asthma) هو من اشد واخطر ظواهر تفاعلات النوع الأول لفرط الحساسية، حيث تكون الأعراض فيه علي شكل هجمات متكررة من ضيق التنفس مع صفير (Wheezing) أو ازيز ربوي بسبب ضيق القصبات الهوائية وسعال مصحوب ببلغم وهبوط في ضغط الدم.

4) الحكة (Eczema) تكون الأعراض فيها علي شكل طفح جلدي غالبا ما يكون شديد في طيات الجلد مثل خلف الركبة وفي مقدمة المرفق وقد يغطي جسم الطفل في حالة الإصابة الشديدة وهذا قد يشاهد أيضا عند البالغين في شكل طفح جلدي يغطي أجزاء عديدة من الجسم كاليدين والقدمين.

2) تفاعلات النوع الثاني لفرط الحساسية (النمط السام للخلايا) Type II hypersensitive or Cytotoxic Type: يتميز هذا النوع من تفاعلات فرط الحساسية بتكون أجسام مضادة لها القدرة علي تحطيم جزيئات اسطح الخلايا والأنسجة ويحدث هذا بواسطة اتحاد أجسام مضادة)غالبا من نوع IgG أو من نوع (IgM مع المستضدات النوعية لها المتواجدة علي سطح خلايا ما في الجسم وهذا ينتج عنه تنشيط المتمم والخلايا البلعمية مؤديا إلى تلف تلك الخلايا (كريات الدم الحمراء اوالبيضاء أو الصفائح الدموية).

الأمراض التي يسببها هذا النوع من فرط الحساسية الآتى:

ا- أمراض تحلل الدم عند الأطفال حديثي الولادة. (HDNB)

ب- فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي (Auto-immune hemolytic anaemia).

ج- التفاعل الانحلالي لنقل الدم أو مشتقاته.

3) تفاعلات النوع الثالث (فرط الحساسية المتوسط للمركب المناعي) Immune Complex Reaction: هناك أنواع معينة مـــن الأجسام المضادة (غالبا من نوع IgG وIgM لها القدرة علي الاتحاد مع المستضدات الذاتية المناظرة مما يؤدي إلى تكون مركب مناعي غير دواب يترسب في مناطق مختلفة من الجسم (عادتا في المفاصل) أو يكون محمول في الدوران هذة المعقدات المناعية تترسب علي خلايا الأنسجة المحتوية علي مستقبلات لتلك المعقدات محفزة (تنشط) عناصر المتمم مما يؤدي إلى إثارة العملية الالتهابية بما في ذلك جدب الخلايا الأكولة (العدلة والبلعميات (وإفرازها للمواد الكيماوية الفعالة. يكون الترسيب عادتا في صورة صفائح دموية مشكلة خثره أو كتلة تغلق الأوعية الدموية الشعيرية ومن أمثلة هذا النوع من فرط الحساسية مرض المصل (Serum sickness) والتهاب المفاصل (rheumatoid arthritis) وحمي الروماتيزم (Rheumatic fever) ، التهاب الكبب الكلوي (Glomerulonephritis) والدؤاب (الدئب) الاحمراري الجهازيSystemic lupus erythrematosus .

4) تفاعلات النوع الرابع (فرط الحساسية الآجل أو المتأخر) Delayed hypersensitivity: يستعمل هذا المصطلح لوصف حالة فرط الحساسية المستجيبة للمستضد وتكون تفاعلات التهاب متأخرة ، التي يمكن أن تحدث في أي مكان من الجسم ويكون الوسيط في هذة التفاعلات الخلايا الليمفاوية التائية المحسسة (sensitized T lymphocyte) وكذلك البلعميات المحسسة ولا يكون للأجسام المضادة أو عناصر المتمم أي دور في تفاعلات هذا النوع من فرط التحسس بالمقارنة بالأنواع الأخرى ولذلك يسمي أيضا هذا النوع من

فرط الحساسية باسم فرط الحساسية المتوسط بالخلايا Cell–mediated hypersensitivity الآلية التي تحدث بها هذه التفاعلات تتم عندما يتم ابتلاع مستضدات ذات أوزان جزيئيه صغيرة بواسطة البلعميات والتي بدورها تعرضها لليمفاويات التائية ومخلفاته الأخيرة تفرز عدة مواد تسمي اللمفوكينات (Lymphokines) والمعروفة بقدرتها علي قتل المستضدات مباشرة. أيضا هذة المواد تعمل علي زيادة قدرة جدب البلعميات إلى موقع التفاعل وزيادة قدرتها علي البلعمة.

من الأمثلة لهذا النوع الحساسية ضد السلين الذي يتسبب في احمرار وتورم في مكان الحقن وفي الحالات الشديدة قد يتطور الآمر إلى حدوث نخر وتخشر في مكان الحقن. أيضا الحساسية ضد المواد الكيماوية الصناعية والمنظفات ومواد التجميل وبعض الأدوية التي هي غالبا ما تكون من ظواهر لشدة الحساسية التلامسية المتأخرة والتي تندرج تحت نوع فرط الحساسية المتأخرة

تشخيص حالات تفاعلات فرط الحساسية

The diagnosis of hypersensitivity.

تشخيص حالات الحساسية تعتمد علي ثلاثة عوامل هي:

1) الأعراض (تشخيص الطبيب للأعراض).

2) الفحوصات السريرية.

3) الاختبارات المعملية (نتائج الاختبارات الخاصة The result of special tests).

اختبارات تشخيص الحساسية:

هناك العديد من الاختبارات التي تستخدم لتشخيص حالات تفاعلات فرط الحساسية أهمها الآتى:

1) اختبارات الجلد (اختبارات الحساسية الجلدية (Skin tests)) ومخلفاته تشمل الآتى:

يستعمل لهذه الاختبارات محلول محتوي علي كمية مخففه جدا من المادة أو المواد المحسسة.

أعداد المستضد Antigen Processing

في الواقع أن الآلية التي أشير أليها أعلاه في استجابة جسم العائل المناعية ضد المستضدات الغريبة لا تتم بهده البساطة ، وإنما يسبق ذلك أعداد وتقديم للمستضد لتتعرف عليه الخلايا المحدثة للاستجابة المناعية وكذلك لو أن كل المستضدات الغريبة تتم بلعمتها وتحطيمها كليا بواسطة الخلايا الأكولة فليس هناك حاجة لحث المناعة وأحداث استجابة مناعية ولذلك على الأقل جزاء بسيط من المستضد يبقى لاستثارة الخلايا الحساسة للمستضدات الغريبة لأحداث استجابة مناعية لها . البلعميات الكبيرة تعتبر من أهم الخلايا التي لها القدرة على أعداد المستضد (antigen processing) لغرض أحداث استجابة مناعية فاعلة . أن أعداد المستضد يتطلب تقديمه بصورة مناسبة لعدد من الخلايا الحساسة للمستضدات مثل الخلايا التائية المساعدة إذا كان المستضد خارجي (exogenous antigen) ، أو للخلايا التائية السامة إذا كان المستضد داخلي (endogenous antigen) يتم أعداد المستضد الخارجي

على ثلاثة مراحل ، في المرحلة الأولى تقوم البلعميات ببلعمت المستضد الغريب مما يؤدي إلي تحطمه إلي جزيئات ببتيدية قصيرة (تتكون من حوالي 10 إلي 20 حامض أميني) ، والمرحلة الثانية يتم فيها ارتباط الجزيئات الببتيدية القصيرة للمستضد مع الصنف الثاني من مركبات التوافق النسيجي الأكبر (MHC class–II) ، وأخيرا تحمل تلك الجزيئات الببتيدية المرتبطة مع الــ MHC class–IIإلي سطح الخلية مما يؤدي إلي التعرف علية بواسطة الخلايا التائية المساعدة (T–helper cell) والتي بدورها تقوم بتحفيز (تنشيط) الخلايا الليمفاوية البائية الحاملة لمستقبل المستضد على التكاثر (عمل نسيله) وإفراز أجسام مضادة نوعية لذلك المستضد. الليمفاويات إذا كان المستضد داخلي مثل البروتينات التي تكونها الفيروسات داخل الخلية التي تصيبها ففي هذه الحالة الجزيئات الببتيدية للمستضد ترتبط مع الصنف الأول لمركبات التوافق النسيجي الأكبر (MHC class–I) ، ثم يحمل إلي سطح الخلية مما يؤدي إلي التعرف علية من قبل الخلايا التائية السامة والتي بدورها تقوم بقتل وتحطيم والتخلص من الخلية المصابة بالفيروس بشكل مباشر.

المناعة في غرس الأنسجة والأعضاء

بداء اهتمام الإنسان بتعويض نسيج أو عضو مريض أو مبتور بأخر سليم مند مئات السنين ، وربما يعود تاريخها إلى عهد ما قبل التاريخ. في البداية كان التركيز منصب علي أجراء الترقيع في الأنسجة الذاتية، كإعادة شفة مقطوعة أو ادن مقطوفة أو مقطوعة أو انف مقطوع.

في عام 1870 إفرنجي قام رفردين (Revrdin) بعملية ترقيع لنسيج جلدي علي شكل بقع صغيرة خصوصا في حالات الجروح الكبيرة لمساعدتها علي

الالتئام ، وبعد رفردين جرت محاولات أخرى باستعمال قطع اكبر من نسيج جلد من أشخاص آخرين وإعطائها إلى المصابين وكان في الغالبية العظمي هذة الأنسجة يكون مصيرها الرفض ولم يكن يعرف سبب رفضها في ذلك الوقت وقد ساد اعتقاد بأن سبب الرفض هو الفرق الوراثي بين النسيج المرقع وأنسجة العائل وكان ذلك صحيح إلى حد ما ولكن لم يعرف دور المناعة في هذا الرفض ألا في الأربعينيات من هذا القرن بواسطة ميداور (Medawar) أول عملية نقل ناجحة كانت لكلية بين تؤمين متشابهين ولكن نقل كلية بين أفراد غير متشابهين لم يكتب لها النجاح ألا بعد استعمال المواد المثبطة للمناعة.

وهكذا تبين أن سبب الرفض يعود إلى وجود مستضدات التوافق النسيجي الموجودة علي سطح الخلايا والتي تعكس الاختلاف في الأصل الجيني بين المتبرع والمستقبل لطعم ولذا فأن النسيج المنقول يدمر ويعتمد قتل الطعم (النسيج الغروس) علي تميز الليمفاويات التائية لوجود مستضدات غريبة ودخيلة علي سطح الخلايا ومن تم قتلها ويتم ذلك بدرجة كبيرة من خلال استجابة نوعين من الليمفاويات التائية الأولى الخلايا التائية المساعدة والنوع الثاني الخلايا التائية السامة (القاتلة) للخلايا. ولتحاش رفض الطعم (الرقعة) المخالف يتم فحص الانسجام (التوافق) بين مستضدات فصائل الدم ومستضدات مركب التوافق النسيجي لكل من المستقبل والمتبرع فإذا كانت النتائج توحي بالانسجام، تتم عملية نقل النسيج. ويمكن تثبيط رفض الطعم المغاير (الغير متطابق) بواسطة استعمال أدوية مثبطة للمناعة ولكن هذا قد يعرض المستقبل إلى أخطار الإصابات المرضية بالجراثيم وخصوصاً

الانتهازية منها والسرطانات أحيانا إلى مرض مهاجمة المستقبل من خلال النسيج المنقول.

تصنف الغرس أو الرقع إلى أربعة أنواع وذلك اعتمادا علي العلاقة الجينية بين المعطي والمستقبل :

أ- الرقعة الذاتية Autograft ؛ وهي الرقعة التي تؤخذ من منطقة إلى منطقة أخرى في جسم ذات الشخص. مثل نقل قطعة من جلد الفخذ إلى اليد أو الوجهة لترقيع منطقة محروقة.

ب- الرقعة المشابه (او المتماثلة) Isograft ، وهي الرقعة المنقولة من شخص إلى آخر متشابه معه من الناحية الجينية مثل التوائم المتطابقة.

جـ - الرقعة النمطية Allograft ، مثل نقل رقعة بين كائنين غير متطابقين من ناحية الجينات ولكنهما ينتميان لنفس النوع (مثل بين شخصين لا توجد علاقة جينية بينهما) وفيما عدا نقل الأنسجة والأعضاء بين التوائم المتطابقين فإن كل حالات نقل الأعضاء والأنسجة بين البشر هي من هذا النوع.

د - الرقعة المغايرة (أو الغريبة Xenograft، وهو طعم بين نوعين مختلفين من المخلوقات الحية، كنقل عضو من حيوان إلى إنسان وغالبا لا يستعمل هذا النوع لأنة محكوم علية بالفشل التام ألا في الحالات النادرة جدا.

أنواع الغرس Type of Transplants :

1) الغرس الخلوي cellular transplants وهذا النوع يشمل حالات

ا- نقل الدم Blood transfusion

ب- نقل خلايا نخاع العظم Bone marrow cells

ج- نقل الخلايا الليمفاوية Lymphocyte transfer in experimental animals.

د- نقل الخلايا الجدعية (stem cells)

2) غرس الأنسجة Tissue transplantation وهذا يشمل الأتي:

ا- زراعة الجلد

ب- زراعة القرنية

3) غرس الأعضاء : وهذا في العادة يشمل الآتي:

ا- زراعة الكلية

ب- زراعة القلب

ج- زراعة الكبد ، الرئة والبنكرياس.

4) الجنين : The fetus as nature's homograft يعتبر الجنين غرس نمطي طبيعي في جسم الأم.

2) الحمل Pregnancy

نظراً إلى أن الجنين والمشيمة يحملا مستضدات أبوية فهي تعتبر غرس نمطي)مخالف (allograft) (في رحم ألام ولكن علي الرغم من ذلك لا يتم رفضه وينجح في التكون والحفاظ علي نفسه أثناء فترة الحمل علي الرغم من الاختلاف الكبير في أنسجة التوافق النسيجي ، ألا أن الكيفية التي يتم بها ذلك غير مفهومة بشكل جلي ومن المعروف أن الرحم لا يعتبر من المواقع

المختارة في الجسم (أي من المواقع المعزولة عن الجهاز المناعي) وفي بعض الحالات تكون ألام أجسام مضادة ضد مستضدات الكريات الحمراء لجنينها، كما في حالة الاختلاف في عامل الريسس (Rhesus factor) بين (الأم والجنين) مؤدية إلى تحطم كريات الدم الحمراء للجنين في الرحم أثناء الحمل في الإنسان وبعد الولادة في الثدييات الأخرى بعد تجرعها للباء (colostrum).ولقد وجد بأن التحطم المناعي للجنين يتم منعة بواسطة جملة من الفعاليات المشتركة للعديد من الآليات النوعية والغير نوعية المثبطة للمناعة **وهذه تشمل الآتي:**

ا- الجنين الملتقط لا يحمل مستضدات التوافق النسيجي من الصنف الأول أو الثاني وعندما تتكون المشيمة فأن الجنين تتم حمايته من الجهاز المناعي للأم بواسطة الأرومة المغذية) (trophoblast) الأرومة المغذية هي ذلك الجزء من المشيمة الملامس جدا لأنسجة ألام) والأرومة المغذية تحتوي علي تركيز منخفض جداً من مستضدات التوافق النسيجي وتغطي أيضا بطبقة من الزلال المخاطي الغير مناعي.

ب- الجنين يعتبر مصدر لعوامل التثبيط المناعي مثل هرمون الاسترادول (estradiol) والبروجسترون (progesterone) وربما أيضا هرمون الـــ (Human –fetoprotein في مصل αchorionic gonadotrophin، وكذلك البروتين الرئيسي) الجنين يعمل كمثبط للمناعة ، بحكم قدرته علي تحفيز وظيفة الخلايا المثبطة .(stimulate suppressor cell function) إضافة إلى وجود عدداً من البروتينات α2–macroglobulinالسكرية التي تتواجد أثناء فترة الحمل ومنها الـــ وانترفيرون المشيمة. كما أن السائل

الامنيوني (Amniotic) يحتوي علي كميات كبيرة من الدهون الفسفورية المثبطة للمناعة.

جـ- كاستجابة للمستضدات الجنينية يتم إنتاج الأجسام المضادة الحاصر (Blocking antibodies) والخلايا المثبطة والتي تتداخل مع الاستجابة المناعية المضادة للجنين من الأم. حيث تقوم الأجسام المضادة الحاصره بتغطية خلايا المشيمة فتمنع بذلك تحطيمها بواسطة الليمفاويات التائية للأم. هذة الأجسام المضادة يمكن تحريرها ثانية من خلايا المشيمة وقد وجد أنها يمكنها أن تثبط التفاعلات المناعية الخلوية الأخرى المضادة لمستضدات ألام مثل رفض الرقع ولقد وصف أن عدم وجود الأجسام المضادة الحاصره تؤدي إلى بعض حالات الإجهاض المتكرر في النساء.

تفاعلات الطعم الموجة ضد العائل (الثوى) Graft Veruses Host Reaction (GVHR): ويقصد بها هي انه عند غرس عضو إنسان مناعته سليمة في إنسان آخر ذي مناعة ضعيفة فأن الليمفاويات التائية في العضو المزروع (المنقول) تتعرف علي مستضدات أنسجة المضيف (المستلم، خصوصاً إذا كان العضو المنقول غير متوافق مع المستلم)، حينها تقوم الليمفاويات التائية بمهاجمة خلايا المستلم وتبدأ تفاعلات (استجابة) مناعية متوسطة بالخلايا في أنسجة العائل تكون أعراضها السريرية في صورة اضطرابات كبدية وطفح جلدي مشابه لطفح الحصبة واسهالات ويبداء الضمور العام وقد تنتهي الحالة بالوفاة وتكون هذة الأحداث اشد ما تكون في حالات زراعة نخاع العظم وبوجه اقل في زراعة الكبد وأجزاء من الأمعاء والجلد وقليلاً ما تشاهد في حالات زراعة القلب والكلية لأن هذة الأعضاء

عادتاً تغسل جيداً قبل النقل لتخلص من اكبر كمية ممكنة من الخلايا التائية ولهذا تتطلب عملية نقل نخاع العظم تطابقاً نسيجيا مطلق لتفادي تفاعلات الطعم الموجة ضد العائل.

تفاعلات رفض الطعم Rejection Reactions

قد يحدث رفض للطعم بآليات تختلف عن بعضها في الطريقة والزمان، ولكن وصفت ثلاث أنواع مهمة هي:

1) الرفض فوق الحاد hyperacute rejection والذي يحدث في حالة عدم وجود تطابق بين الفصائل الدموية (ABO) ، أو جود أجسام مضادة مسبقة تتفاعل مع مستضدات المعطي. تكون نوع التفاعلات من النوع الخلطى أي بين الأجسام المضادة في المعطي مع مستضدات المستلم في وجود عناصر المتمم.

2) الرفض الحاد المتسارع acute or accelerated rejection : يحدث هذا النوع بعد 10 – 30 يوم من بعد عملية الزرع ويعتقد أن هذا النوع من الرفض يكون بسبب المناعة الخلوية المتوسطة بالخلايا، حيث أن الخلايا التائية للمستلم تتعرف علي وتتحسس لبعض مستضدات العضو المزروع فتبداء في سلسلة التفعل المناعي.

3) الرفض المزمن chronic rejection : يمكن أن يحدث هذا الرفض بتوسط الخلايا (استجابة خلوية) أو بتوسط المناعة الخلطية أو بكلتيهما ويحدث هذا النوع من الرفض بشكل بطئ وقد يستغرق عدة شهور أو عدة سنوات.

الالتهاب (Inflammation)

هو عبارة عن استجابة مناعية طبيعية لا نوعية تقوم بها الأنسجة الحية كرد فعل تجاه الإصابة (الجرح injury) والتهيج (irritation) تعتبر هذة الاستجابة آلية حماية هامة وحيوية جداً لأن بواسطتها العوامل الدفاعية مثل الجلوبيولينات المناعية والمتمم والخلايا الأكولة تستطيع الوصول إلي موقع غزو الجراثيم أو النسيج المعطوب والالتهاب. يعتبر اساسياً وضرورياً لبقاء الكائن الحي على قيد الحياة. فبدون الالتهاب لا تكون هناك حماية ضد تأثيرات المنبهات الخارجية المؤدية ولا عملية إصلاح النسيج المتضرر، ولكن في بعض الأحيان يبتعد الالتهاب عن الدفاع عن الجسم ويكون اكثر ضررا للجسم من العامل الضار نفسه والذي سبب التهاب. والأمثلة على ذلك تفاعلات فرط الحساسية وتفاعلات الذاتية المناعة الالتهاب.

تكون استجابة الالتهاب في صورة مجموعة من التفاعلات الدموية والوعائية والخلوية والكيماوية التي تحدث عبر مرحلتين ؛ الأولى تسمي المرحلة الوعائية (Vascular phase) والمرحلة الثانية تسمي المرحلة الخلوية (Cellular phase) وينتج عن تلك التفاعلات الأعراض التقليدية التالية في موقع الالتهاب (the classic signs of inflammation):

1) آلـــــم Pain : بسبب توسع الأوعية الدموية وتهيج الأطراف العصبية بسبب زيادة الضغط عليها وإطلاق حامض اللكتيك (lactic acid) والهستامين من الخلايا العدلة (neutrophils) والخلايا الحبيبية الأخرى المشتركة في تفاعل الالتهاب.

2) احمرار Redness : بسبب توسع الأوعية الدموية الشعيرية وتجمع الدم في موقع الإصابة.

3) تورم Swelling : بسبب زيادة النفاذية الناتجة عن زيادة المسافات بين خلايا الأوعية الدموية الغشائية مما يؤدي إلى تسرب البلازما وتجمع السوائل ، وكذلك بسبب تجمع كمية كبيرة من الدم في النسيج الملتهب.

4) حرارة Heat : بسبب توسع الأوعية الدموية وزيادة تدفق الدم.

5) العجز الوظيفي للعضو أو النسيج المصاب أحيانا Sometime loss of function، بسبب التورم و تحطم النسيج

تصنيف الالتهاب

يصنف التهاب بطرق مختلفة. فهو قد يكون يصنف على انه معتدلاً (mild) أو شديد (sever) وذلك حسب طبيعة المادة المثيرة للالتهاب، أو يصنف بالاستناد إلى فترة امتداد الالتهاب (duration) فهو قد يكون حاد (acute) أو تحت حاد (subacute) أو مزمن (chronic) وفترة امتداد الالتهاب تحددها شدة المثير.

المرحلة الوعائية (Vascular phase) :

تحدث مباشرة بعد حدوث الإصابة (الجرح) وذلك من خلال إطلاق نواتج المرحلة الفــورية (immediate phase product) وهي الهستامين (Histamine) من الخلايا الصارية البدينة (mast cells) (والبازوفيل (Basophils) والسروتينين (serotonin)مــن الصفائح الدموية. هذه المواد الكيماوية تطلق خلال دقائق مــن حدوث الجرح مؤدية إلى توسع

الأوعية الدموية (Vasodilatation) في موقع الإصابة (إعطاء) مما يؤدي إلي زيادة تدفق الدم إلى موقع الالتهاب مكــونا زيادة في كمية الدم في موقع الالتهاب (Hyperemia) ، مسبب احمرار وحرارة وهذا يؤدي إلى رشح (leakage)محتويات سوائل البلازما إلى خارج الأوعية الدموية الشعيرية ، تكون نتيجتها حصول تورم وآلم. هذه التأثيرات قد تطول بإطلاق نواتج المرحلة المتأخرة (late phase product) التي تحدث خلال 6 إلى 12 ساعة بعد حدوث الجرح المسبب للالتهاب وتشمل هذة النواتج نواتج جهاز المتمم C3a و C4a و C5a والكينين (Kinin) والتجلط (Coagulation) والجراثيم والنتروفيل (Neutrophils) ووحيدات النواة (Monocytes) والليمفاويات (Lymphocytes.

سائل النتح Exudate

أن أهم خصائص المميزة الالتهاب الحاد هي تكون النتح (exudate) ويتكون سائل النتح كنتيجة لزيادة النفاذية عند حدوث التهاب الحاد مما يسمح بخروج بروتينات البلازما عبر جداران الأوعية الدموية.

يتكون سائل النتح تقريبا من ذات المكونات البروتينية الموجودة في البلازما بالإضافة إلى الخلايا الميتة في موقع إعطاء ومسببات إعطاء (الجراثيم والخلايا الميتة في موقع الإصابة والكريات البيضاء). ولذا فأن سائل النتح يحتوي علي مواد مضادة للبكتريا antibacterial) (substancesوأجسام مضادة نوعية وأدوية (drugs) ومضادات حيوية (antibiotic)أن وجدت في البلازما إذا كان قد تناول الشخص أي منها.يعتبر سائل النتح مضادات للجراثيم تساعد علي قتل أو الحد من نشاط الجراثيم

المسببة للالتهاب وتعمل كذلك على تخفيف حدة التهيج الناتج عن المواد الكيماوية أو سموم الجراثيم (dilute any irritating chemicals and bacterial toxins) في موقع الإصابة أيضا الفيبرونجين (fibrinogen) الموجود بالنتح يتحول إلى فيبرين (fibrin) بواسطة تأثير ترمبوبلاستين الأكولة (by the action of tissue thromboplastins) مؤديا إلى تكون جلطة الفيبرين (fibrin clot) مشكلة شبكة رفيعة (fine network) تعمل كعازل لمنع دخول الجراثيم إلى المنطقة الملتهبة والمساعدة في عملية البلعمة.

المرحلة الخلوية Cellular phase

زيادة تدفق الدم وفقدان السوائل الوعائية (البلازما) يؤدي إلى حدوث الاستجابة الخلوية للالتهاب وتشترك فيها كريات الدم الحمراء من خلال تكدسها (stacks = rouleax) في وسط الوعاء الدموي المصاب وفي هذا الأثناء تباشر الكريات البيضاء الهجرة نحو موقع الالتهاب وتتجمع وتلتصق بجدار الأوعية الدموية تم تتسلل إلى خارج الوعاء الدموي عبر خلاياه الغشائية. تجدب الكريات البيضاء نحو موقع الالتهاب بواسطة (الانجذاب الكيميائيChemotaxis) نواتج الجراثيم أو جهاز المتمم أو مخلفات الخلايا المحطمة أو الملتهبة.

الخلايا العدلة (Neutrophils) تبداء حركتها نحو موقع الالتهاب بعد حوالي من 30 إلى 60 دقيقة بعد حدوث الجرح وتكون هي الخلايا الرئيسية والسائدة في موقع الالتهاب الحاد وبسبب سرعة هجرتها فأنها تصل أولا إلى موقع الالتهاب وتبداء في التهام الجراثيم وبقايا الخلايا المتحطمة أو المعقدات المناعية.

تعتبر كمية العوامل الجاذبة في موقع التهاب هي التي تحدد زمن استمرار هجرة الخلايا العدلة إلى موقع الإصابة والتي قد تستمر لفترة من 24 إلى 48 ساعة الأنزيمات الحالة (Lysozyme) التي تفرزها الخلايا العدلة (Neutrophils) تعتبر عوامل جدب للخلايا البيضاء المتعددة النوى الأخرى Basophils و Eosinophils إلى موقع الالتهاب، حيث أن الخلايا القعدة (Eosinophils) تشارك أيضا في التهام الجراثيم وبقايا الخلايا المتحطمة بنسبة اقل ولكنها تقوم في الأساس بتلطيف (Modulate) حدة الاستجابة الناتجة عن الالتهاب من خلال إطلاقها للعوامل المثبطة لبروتينات الالتهاب. يلي هجرة الخلايا البيضاء متعددة النوى (PMNs) إلى موقع الالتهاب بعد حوالي من 4 إلى 5 ساعات من حدوث الالتهاب هجرة الخلايا وحيدات النواة (البلعميات الكبرى Macrophages) التي تصل ذروتها بعد حوالي من 12 إلى 48 ساعة وهذه الخلايا تعمل أيضا علي التهام وقتل الجراثيم وإزالة بقايا الخلايا الميتة في موقع الالتهاب.

مصير الالتهاب:

1) الشفاء التام وإعادة بناء الأكولة المعطوبة واستعادة الوظيفة الحيوية للجزء المصاب.

2) حدوث تليف أو تكون دمل أو تورم حبيبي (Granuloma) بسبب موت الخلايا الملتهبة وبالتالي فقدان الجزء المصاب لوظائفه الحيوية.

3) انتشار المرض أو تحوله إلى مرض مزمن وبالتالي إلى التهاب مزمن.

التهاب الكبد الفيروسي (اليرقان) Viral Hepatitis

التهاب الكبد مصطلح عام يشير إلى تغيرات سريريه ومناعية ونسيجية تصيب الكبد بسبب الإصابة الناتجة عن مسبب الالتهاب والذي غالبا ما يؤدي إلى تلف خلايا الكبد (hepatocytes) والذي ينتجه عنة ضعف تأدية الكبد لوظائفها الحيوية أو توقفها.

مسببات التهاب الكبد عديدة منها ما هو معروف السبب مثل الإشاعة، المواد الكيماوية، الجراثيم، الفطريات، الفيروسات، الكحول، ومنها ما هو ناتج عن أسباب ذاتية مجهولة السبب، وبشكل عام يستعمل مصطلح الالتهاب الكبد في الغالب لوصف حالة التهاب الكبد الناتجة عن أسباب فيروسية، حيث توجد أنواع عديد من الفيروسات التي أي منه قد يسبب تلف في أنسجة (خلايا) الكبد ويحدث الالتهاب بها وتشمل هذة الفيروسات كل من فيروس ابستين - بار (Epstien-Barr virus)، وفيروس الهربس (Herpes simplex) ، والفيروس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus)، ولكن كلمة الالتهاب الكبدي (hepatitis) عادتا يقصد بها تلك الفيروسات التي يكون لها ولع للعيش والتكاثر في خلايا الكبد والتي عرف منها العديد من الأنواع أهمها الآتي :

- **التهاب الكبد الفيروسي نوع أ-: (Hepatitis A = HAV) :**

يسمي هذا النوع من التهاب الكبد الفيروسي بالتهاب الكبد المعدي يسببه فيروس من عائلة الــ Picornaviridae، ويتكون من الحمض النووي الرنا (RNA)أحادى الخيط وبدون محفظة ، يبلغ قطرة حوالي 27 نانومتر . تبلغ فترة حضانة الفيروس من 15 - 45 يوم وبمتوسط يبلغ حوالي 25 يوم.

طريقة العدوى :

يتم انتقال الفيروس عن الطريق الشرجي – الفموي (fecal – oral route)من خلال تناول الطعام والشراب الملوث ببراز شخص مصاب أو مصافح يد شخص ملوثة ببراز يحمل الفيروس ، وعلية فأن الوضع الصحي العام يساهم بشكل واسع في انتشار الفيروس بين الأشخاص.

الأعراض (Symptoms)

في الأطفال من عامين فاقل تكون عندهم الأعراض خفيفة في صورة توعك (malaise) وغثيان (nausea) ، حمي، إسهال، آلم في البطن وقيء (vomiting) في الأطفال الكبار والبالغين تظهر أعراض غير نوعية أو غير محددة مثل توعك ، فقدان الشهية (anorexia) ، غثيان، تقئ، آلم خفيف إلى متوسط في الجزء العلوي من البطن، يلي ذلك ظهور اليرقان (jaundice)ويكون البول غامق (dark urine) بسبب وجود البيلروبين في البول (bilirubinuria)، ويكون البراز فاتح اللون(light colored) ، كما يشعر المصاب بألم في الكبد مع وجود تضخم فيها أحيانا في الطحال.

ويصحب الإصابة بهذا المرض تغيرات علي مستويات تركيز بعض أنزيمات الكبد (أنزيمات ناقلات الالنين ALT وناقلات الاسبارتيت AST) وكذلك يرتفع مستوي تركيز البيلروبين.

يتم الشفاء الكامل عادتا من الإصابة بهذا الفيروس، إلا في حالات نادرة يحدث التهاب دائم وتهتك لخلايا الكبد ويموت المصاب خلال عدة أيام، وتبلغ

نسبة الوفاة بهد المرض في حدود 0.1% وعدم الشفاء من الإصابة بهذا الفيروس تعتمد علي الحالة العامة للمصاب.

التشخيص (Diagnosis)

يتم تشخيص التهاب الكبد الفيروس نوع أ (HAV) من خلال تقيم الأعراض السريرية ، ومعرفة التاريخ الطبي للمريض، والتعرف علي الموجودات المخبرية الغير نوعية التي تحدث علي أنزيمات الكبد ، حيث انه في الغالب يرتفع تركيزها بين 10 و100 ضعف عن المعدل الطبيعي . ويحدث التغير علي مستويات هذة الأنزيمات خلال فترة الحضانة وتصل إلى أعلى مستوياتها عندما يكون اليرقان والعلامات الأخرى للالتهاب الكبد تصبح ظاهرة ، ولكن ينخفض مستواها بسرعة بعد الشفاء ، إلا أنها قد تبقي خارج المعدل الطبيعي لعدة أسابيع أو شهور بعد اختفاء الأعراض . كما أن مستوي تركيز البيرولربين قد يرتفع بحوالي 25 ضعف عن المعدل الطبيعي خلال فترة ظهور اليرقان بينما الفوسفات القاعدي (alkaline phosphatase) والاكتيت دهيدرجينيز (lactic dehydrogenase) يرتفع مستواها بشكل متوسط.

التشخيص المصلي للالتهاب الكبد الفيروسي نوع أ– (HAV)

يتم التشخيص المصلي من خلال استبعاد الإصابة بالتهاب الكبد نوع ب (HBV) والكشف عن وجود الأجسام المضادة لفيروس التهاب الكبد نوع أ ، حيث أن وجود الأجسام المضادة من نوع IgM دليل علي وجود إصابة حديثة علما بأنه قد يرافق وجود الأجسام المضادة من نوع IgM في ذات الوقت وجود أجسام من نوع IgG ، بينما وجود أجسام مضادة من نوع IgG دون

وجود أجسام مضادة من نوع IgM دليل علي وجود إصابة قديمة أو مزمنة. تظهر الأجسام المضاد من نوع IgM في المصل خلال 4 – 5 أسابيع من الإصابة وتصل إلى اعلي مستوي لها بين 8 و 12 أسبوع من الإصابة وتختفي بعد 3 – 6 شهور. يرتفع مستوي الأجسام المضادة من نوع IgG تدريجيا وتصل إلى أعلى مستوي لها خلال فترة النقاهة (الشفاء) من المرض وتبقي موجودة بعد ذلك لتزود الشخص بمناعة دائمة . كما يمكن أن تتواجد الأجسام المضادة من نوع IgG في المصل دون أي قصة مرضية سريريه بألاصابه بأعراض التهاب الكبد حيث أن الكثير من حالات التهاب الكبد الفيروسي من هذا النوع قد تكون تحت سريريه، كما أن وجود الأجسام المضادة لفيروس التهاب الكبد نوع أ لا ينفي الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي نوع ب (HBV) أو (HCV) .

لا توجد حتى ألان طرق للكشف عن مستضدات فيروس التهاب الكبد نوع أ ولكن توجد طرق للكشف عن الأجسام المضادة لبروتينات الكبسولة (capside proteins)) .

تستخدم طريقة المقايسة المناعية الشعاعية (RIA) والمقايسة المناعية الرابطة للأنزيم الاليزا (ELISA) في الاختبارات المصلية للكشف عن فيروس التهاب الكبد نوع أ، كما تم تطوير طريقة للكشف عن الفيروس في البراز إلا أنها غير متوفرة في المعامل الطبية كما أنها في غالبا ما تعطي نتائج سالبة بسبب أن الفيروس يكون خلال الفترة الأخيرة من فترة الحضانة كما يكون الفيروس عادتا قد اختفي من البراز عندما تظهر الأعراض السريرية علي المريض خلال فترة الإصابة الحادة.

2) التهاب الكبد الفيروسي ب (Hepatitis-B Virus = HBV)

فيروس التهاب الكبد نوع ب هو المسبب للالتهاب الكبد البائي أو ما كان يعرف بالتهاب الكبد المصلي (serum hepatitis) ، يبلغ قطر الفيروس حوالي 42 نانومتر وهو من عائلة الـــ hepadna يتكون اللب الداخلي من الحامض النووي الدنا ثنائي الخيط (double- strand DNA) ، محاط بسطح من الدهون والبروتينات وجزئ عديد الببتيد الذي يمثل مستضدات لب الفيروس (hepatitis core antigen = HBcAg) بالإضافة إلى احتواء اللب علي الدنا الثنائي الخيط فانه يحتوي علي أنزيم يعرف بوليمريز الدنا DNA polymerase اللب محاط بغلاف (كبسولة) خارجي بروتيني يعرف بالمستضد السطحي (hepatitis B surface antigen = HBsAg) ، والذي كان يعرف سابقاً بالمستضد الأسترالي (Australia antigen) يمكن أن يوجد المستضد السطحي كجزيئات حرة كروية أو علي هيئة خيوط طولية، يبلغ قطر هذه الجزيئات الحرة حوالي 22 نانومتر. توجد أربع أصناف فرعية للمستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد البائي هي adr ، adw، ayw، و ayr . تحديد الصنف الفرعي المسبب للإصابة يساعد علي تحديد مصدر الإصابة، حيث أن الأصناف الفرعية adr و ayr ينتشر في مناطق الشرق الأقصى ويوجد بكثرة في اليابان، والصنف الفرعي adw فهو شائع جداً في الولايات المتحدة الأمريكية، والصنف الفرعي ayw فهو أكثر شيوع في أفريقيا ومناطق الشرق الأوسط. المستضد الثالث الذي يوجد في الفيروس هو مستضد الغلاف (hepatitis B envelope antigen = HBeAg) وهو مثل المستضد السطحي يمكن وجوده والكشف عنه في مصل المصابين، بينما

لا يوجد مطلقاً مستضد اللب (HBcAg) في المصل وإنما يبقي في نواة خلايا الكبد.

طرق العدوى بالتهاب الكبد الفيروسي البائي

(Transmission of hepatitis B)

علي عكس فيروس التهاب الكبد نوع أ يوجد فيروس التهاب الكبد الفيروسي البائي في العديد من سوائل جسم المصاب من غير الدم، مثل اللعاب، السائل المنوي، إفرازات الرحم في النساء ... الخ، وبالتالي فهو ينتقل عن طريق الدم وسوائل الجسم الأخرى والاتصال الجنسي بشخص مصاب.

الأفراد الأكثر عرضة للإصابة بالالتهاب الكبد البائي هم العاملين بالمختبرات والمستشفيات والمرافق الطبية المختلفة، الشادين جنسياً، ومتعاطي المخدرات عن طريق الحقن، مرضي الغسيل الكلوي، الأشخاص المحتاجين إلى نقل الدم أو مشتقاته بشكل متكرر مثل مرضي الناعور وفقر الدم المنجلي التلاسيميا، وكذلك من ألام المصابة إلى جنينها، كما أن المرض قد ينتقل عبر استعمال أدوات طبيب الأسنان غير المعقمة.

فترة الحضانة:

فترة حضانة الفيروس تعتبر طويلة فهي تبلغ بين أسبوعان و 6 شهور.

الأعراض Symptoms :

في البداية قد تكون الإصابة بدون أعراض واضحة أحيانا وبشكل عام فهي تتدرج من الأعراض البسيط والخفيفة إلى الأعراض الشديدة والحادة ، وعادتاً

الأعراض التي تظهر تكون مشابه لتلك الأعراض التي تشاهد في حالة الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي نوع أ.

حوالي ربع المصابين تتطور الإصابة لذيهم إلى التهاب كبد فيروسي حاد، وتشمل الإصابة بالإضافة إلى الكبد كل من المفاصل، الجلد، الأمعاء، الكلية، وجهاز تكوين الدم . حوالي من 1 إلى 2% من حالات التهاب الكبد الفيروسي من نوع أ تتطور الإصابة لذيهم إلى مرض كبدي حاد يشمل حدوث تخريب أو تنخر كبير في خلايا الكبد، ولا يوجد علاج فعال لهذه الحالة، ويكون الموت مصير حوالي من 60 إلى 90 % من المصابين بالتهاب كبدي حاد، فحين حوالي 10% من البالغين و 90% من الرضع المصابين يتحولون إلى حاملين مزمنين للفيروس ويصبحون مصدر دائم للعدوى.

حتى الآن لا تعرف الكيفية التي تؤدي إلى تخريب وأحداث تلف في خلايا الكبد، ولكن يعتقد بأن التلف الأولى يحدث كنتيجة لتفاعلات المناعية عقب إصابة خلايا الكبد بالفيروس ولا يعتقد بأن للفيروس هو المسؤول عن تحطيم خلايا الكبد.

تشخيص التهاب الكبد الفيروسي البائي (Diagnosis of HBV) :

يعتمد تشخيص مرض التهاب الكبد الفيروسي البائي علي تقيم أنزيمات الكبد (ناقل الأمين الالنين SGPT، ALT وناقل الأمين السبارتيت SGOT ASTالتي يرتفع تركيزها في المصل من 10 إلى 100 ضعف المعدل الطبيعي خلال المرحلة الحادة للإصابة ، كذلك يرتفع بشكل معتدل تركيز كل من الفسفاتيز القاعدي (ALP) ولاكتيت ديهيدرجينيز (LD) كما أن تركيز البيلروبين يرتفع بشكل واضح عن المعدل الطبيعي حيث قد يرتفع إلى 25

ضعف المعدل الطبيعي خلال فترة اليرقان، الكشف عن الدلالات الخاصة بالفيروس (specific hepatitis B markers) تعتبر من أهم عناصر تشخيص ومراقبة ومتابعة تطور المرض، **حيث يستعمل الكشف عن دلالات الفيروس للأغراض التالية:**

أ- لتفريق بين الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي البائي والتهابات الكبد الفيروسية الأخرى.

ب- لمراقبة المصابين بالمرض ، حيث أن إيجابية المستضد السطحي أثناء إيجابية الجسم المضاد للمستضد السطحي مؤشر علي حدوث التهاب كبد مزمن، بينما سلبية المستضد السطحي للفيروس وإيجابية الجسم المضاد للمستضد السطحي دليل علي الشفاء من المرض.

جـ- لتقيم المناعة (التطعيم أو التحصين) ضد الفيروس، حيث انه إذا كانت نتيجة الكشف عن المستضد السطحي أو الجسم المضاد للمستضد السطحي موجبة فيعنى ذلك بأنة لا داع لأخذ اللقاح أو الجلوبيولينات المناعية الوقائية في حالات تلوث الجروح أو التعرض لشكة إبرة ملوثة بدم، كذلك عندما يكون الكشف عن الجسم المضاد للمستضد السطحي موجبة بعد التلقيح فإن ذلك دليل علي تكون مناعة أي أن التلقيح ناجح.

المراجع والمصادر

1) إدارة المناهج، الإطار العام للمناهج واستراتيجيات التقويم، عمان، 2004م.

2) الزبيدي، طارق صالح، علم المناعة والأصول، 2005م، دار اليازوي العلمية للنشر والتوزيع، عمان.

3) إدارة المناهج والكتب المدرسية، الإطار العام والنتاجات العامة والخاصة، 2004م، مطبعة الدستور، عمان.

4) الشناوي، د.فرحة، جهازك المناعي يحميك من الميكروبات والأمراض، 2003م، دار الهلال، القاهرة.

5) العلوجي، أ.د. صباح ناصر، علم الحياة، 2003م، دار الفكر للطباعة والنشر والتوزيع، عمات.

6) كتاب الإستنساخ قضية العصر، د. صبري الدمرداش الأستاذ بجامعة الكويت، 2005م.

7) Martini, H.F. and others, 2006, **Fundamentals of Anatomy and Physiology**, 7th .ed., Pearson Benjamin Cummings.
8) Campbell,N.A. and Reece,JB.,2007, **Biology**, 7th .ed., Pearson Benjamin Cummings.

الفهرس